

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwigs-Maximilians-Universität München

**Synthese von GABA-Uptake-Inhibitoren mit Triazol-Partialstruktur
mittels Cycloaddition von Aziden und Alkinen**



Ludwig Angermeier

aus

München

2016

Erklärung:

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner betreut.

Eidesstattliche Versicherung:

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 18. März 2016

.....
(*Ludwig Angermeier*)

Dissertation eingereicht am:	18. März 2016
1. Gutachter:	Prof. Dr. Klaus T. Wanner
2. Gutachter:	Prof. Dr. Franz Bracher
Mündliche Prüfung am:	22. April 2016

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von April 2010 bis März 2016
am **Department für Pharmazie – Zentrum der Pharmaforschung** – der

Ludwig-Maximilians-Universität München

auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner.

Für die hervorragende Betreuung und Förderung meiner Arbeit sowie für die
ausgezeichneten Forschungsbedingungen danke ich

Herrn Prof. Klaus T. Wanner sehr herzlich.

Für die Übernahme des Koreferats

danke ich herzlichst

Herrn Prof. Franz Bracher.

Danksagungen

Für die gute Zusammenarbeit und die schöne gemeinsame Zeit möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Arbeitskreises recht herzlich bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen beiden Laborkollegen Toni Lutz und Tobias Hauke für die super Zeit im und ums Labor. Danke für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion durch diverse Schafkopfrunden.

Dr. Tim „Hölle“ Hellenbrand möchte ich danken für die gute und angenehme Zeit im Schreibraum und auch außerhalb der Uni – sei es auf dem Moosinger Eis oder dem grünen Rasen. Die weiße Weste beim Studenten-Assistenten-Fußballspiel haben wir uns gesichert!

Michaela Prothiwa, Robert Lang, Mira Holzheimer und Johannes Munding, die im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten mit großem Engagement und Interesse einen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben, danke ich ganz herzlich. Selbiges gilt für Ricarda Törner, die mich als HiWi synthetisch unterstützt hat. Es war mir eine Freude, mit euch allen zusammenzuarbeiten. Ich wünsche euch an dieser Stelle nochmals alles Gute für euren weiteren Werdegang.

Dr. Georg Höfner und dem gesamten Team der biologischen Prüfabteilung – insbesondere Silke Duensing-Kropp und Ljiljana Galogaza – danke ich für die Testung der von mir synthetisierten Verbindungen. Ich hoffe, ich habe euch nicht zu viel Arbeit bereitet...

Dr. Lars Allmendinger und den Mitarbeiterinnen der analytischen Abteilung, Claudia Glas und Ursula Groß, gilt besonderer Dank für die Messung unzähliger IR-, MS- und NMR-Spektren.

Katharina Heimberger und Annerose Kärtner danke ich für die Unterstützung bei diversen organisatorischen Aufgaben sowie die Versorgung mit Büro- und Labormaterialien.

Für die gute Organisation der von mir betreuten Studentenpraktika möchte ich Herrn Dr. Jörg Pabel und Elisabeth Zoller sowie Herrn Dr. Jürgen Krauss und Uschi Kopp recht herzlich danken.

Besonderer Dank gilt all meinen Münchner Freunden, insbesondere meinen Mitbewohnern Tim „TR**E“ Tremmel, Jonas „Snake“ Wedler und Fabian Scheller, sowie meinen Freunden aus der niederbayerischen Heimat Niederbayern für die tolle Unterstützung und die unvergessliche gemeinsame Zeit.

Größter Dank gebührt meiner Familie, besonders meiner Schwester Elisabeth und meinen lieben Eltern, für die bedingungslose Unterstützung und den Rückhalt von zu Hause und dafür, dass ihr immer an mich geglaubt habt. Ihr habt diese Doktorarbeit erst möglich – vielen Dank dafür!

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	VORWORT – Die Entwicklung von Arzneistoffen.....	1
2	EINLEITUNG.....	3
2.1	Die GABAerge Neurotransmission	3
2.1.1	GABA als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter im ZNS	3
2.1.2	Epilepsie und andere GABA-assoziierte Erkrankungen.....	5
2.1.3	Die GABA-Transportproteine	7
2.1.3.1	Einteilung und Funktionsweise der SLC6-Transporter.....	7
2.1.3.2	Subtypen der GABA-Transporter und Nomenklatur	12
2.2	Inhibitoren der GABA-Transporter	14
2.2.1	mGAT1-selektive Inhibitoren.....	15
2.2.2	mGAT2-selektive Inhibitoren.....	17
2.2.3	mGAT3- und mGAT4-selektive Inhibitoren	18
3	ZIELSETZUNG.....	21
3.1	Nipecotinsäurederivate mit gesättigter Seitenkette	22
3.2	Nipecotinsäurederivate mit ungesättigter Seitenkette	24
4	ALLGEMEINER TEIL	27
4.1	Herstellung der Ausgangsverbindungen.....	27
4.1.1	Synthese der Nipecotinsäure-Grundkörper mit Alkinfunktion.....	27
4.1.1.1	Alkynyl-Seitenkette.....	27
4.1.1.2	Alkinyloxyalkyl-Seitenkette.....	28
4.1.1.3	Ethynylphenylbutenyl-Seitenkette	33
4.1.2	Synthese der Nipecotinsäure-Grundkörper mit Azidfunktion	38
4.1.3	Synthese der funktionalisierten Reste.....	41

4.1.3.1	Alkinbausteine.....	42
4.1.3.2	Azidbausteine	44
4.2	Huisgen 1,3-dipolare Cycloaddition.....	46
4.2.1	Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)	49
4.2.1.1	Allgemeines zur Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition	49
4.2.1.2	Synthese 1,4-disubstituierter Triazole aus Aziden und terminalen Alkinen	53
4.2.1.3	<i>In Situ</i> Generierung von Phenylazid und Cycloaddition mit Alkinen.....	63
4.2.2	Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC).....	65
4.2.2.1	Allgemeines zur Ruthenium(II)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition.....	65
4.2.2.2	Synthese 1,5-disubstituierter Triazole aus Aziden und terminalen Alkinen	69
4.2.2.3	Synthese 1,4,5-trisubstituierter Triazole aus Aziden und internen Alkinen.....	76
4.3	Darstellung der freien Carbonsäuren.....	79
4.3.1	Basische Hydrolyse der Ethylester	79
4.3.1.1	Hydrolyse der Esterfunktion der Nipicotinsäure-Grundkörper	80
4.3.1.2	Hydrolyse der Nipicotinsäureethylester mit Triazol-Partialstruktur	83
4.3.2	Säurekatalysierte Abspaltung der Benzhydrylgruppe.....	95
4.3.3	Analytik der Zielverbindungen	97
4.4	Sonstige Synthesen	106
4.4.1	Synthese von zu <i>rac</i> - 193a analogen Verbindungen	106
4.4.2	Synthese von Referenzverbindungen.....	111
5	BIOLOGISCHE PRÜFUNG.....	115
5.1	Testsysteme und Auswertung.....	115
5.1.1	[³ H]GABA-Uptake-Assay	115
5.1.2	MS-Bindungs-Assay.....	117
5.2	Testergebnisse der Nipicotinsäure-Grundkörper	118
5.3	Testergebnisse der Zielverbindungen	123
5.3.1	Nipicotinsäurederivate mit Triazol-4-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette	123

5.3.2	Nipecotinsäurederivate mit Triazolylphenylbutenyl-Seitenkette	128
5.3.3	Nipecotinsäurederivate mit Triazol-1-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette	136
5.3.3.1	1,4-Disubstituierte Triazolderivate.....	136
5.3.3.2	1,5-Disubstituierte Triazolderivate.....	146
5.3.3.3	1,4,5-Trisubstituierte Triazolderivate und Tetrazolderivate.....	155
5.4	Testergebnisse der Referenzverbindungen	159
5.5	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen am Beispiel von <i>rac</i> - 193a	162
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	167
6.1	Nipecotinsäurederivate mit Triazol-4-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette	167
6.2	Nipecotinsäurederivate mit Triazolylphenylbutenyl-Seitenkette	170
6.3	Nipecotinsäurederivate mit Triazol-1-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette	172
7	EXPERIMENTELLER TEIL	179
7.1	Allgemeine Hinweise	179
7.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	181
7.3	Experimentelle Angaben	182
7.3.1	Versuche zu Kapitel 4.1	182
7.3.2	Versuche zu Kapitel 4.2.1 (CuAAC)	205
7.3.3	Versuche zu Kapitel 4.2.2 (RuAAC)	269
7.3.4	Versuche zu Kapitel 4.3	295
7.3.5	Versuche zu Kapitel 4.4.....	391
8	FORMELVERZEICHNIS.....	407
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	421
10	LITERATURVERZEICHNIS	423

1 VORWORT – Die Entwicklung von Arzneistoffen

Die Suche der Menschheit nach Heilmitteln gegen die verschiedensten Erkrankungen von Mensch, Tier und auch unseren Kulturpflanzen ist tief verwurzelt in unserer Geschichte und führt zurück bis ins Altertum.

Anfänglich war die „Arzneimittelforschung“ geprägt von Zufallsentdeckungen. Man erkannte, dass verschiedene Stoffe bzw. deren Zubereitungen – meist pflanzlichen bzw. tierischen Ursprungs – positive Effekte bei gewissen Erkrankungen zeigen. Dieses volksmedizinische Wissen wurde von Generation zu Generation übermittelt, eine gezielte Weiterentwicklung vollzog sich aber aufgrund mangelnder naturwissenschaftlicher und medizinischer Kenntnisse nicht. Erst als sich das Weltbild im Zuge der Renaissance änderte und damit einhergehend ein großer Aufschwung in der naturwissenschaftlichen Forschung begann, konnte auch die Suche nach neuen Heilmitteln Fortschritte machen. Es gelang, den reinen Zufall bis in unsere Zeit immer weiter in den Hintergrund zu drängen und durch rationelle und geplante Forschung weitestgehend zu ersetzen.^[1]

Ein großer Durchbruch war Ende des 19. Jahrhunderts zu verzeichnen, als Fortschritte in der organischen Chemie dazu führten, dass die aus der Volksmedizin bekannten Stoffe auf ihre aktiven Komponenten untersucht werden konnten und man so zu neuen Leitstrukturen kam. Ein weiterer wichtiger Faktor war die wachsende Zugänglichkeit neuer, synthetischer Moleküle. So kam es vor, dass chemische Stoffe, die bspw. für die Farbstoffindustrie synthetisiert wurden, sich als wirksame Therapeutika entpuppten. Die Wirksamkeit wurde meist in Tierversuchen gefunden und war nach wie vor noch größtenteils von Zufallsentdeckungen abhängig.

Das steigende Verständnis der Vorgänge auf zellulärer und subzellulärer Ebene ist als weiterer Meilenstein in der Geschichte der Arzneimittelforschung zu sehen. Fortschritte in der (molekularen) Biologie ab Mitte des 20. Jahrhunderts halfen einerseits die Pathophysiologie diverser Krankheiten zu verstehen, andererseits konnten Stoffe *in vitro* an Bakterien und isolierten Zellkulturen sowie subzellulären Einheiten (z.B. Enzymen) getestet werden.

Heutzutage stellt die Wirkstoffforschung ein multidisziplinäres Feld dar, bei der Erkenntnisse aus den verschiedensten Bereichen wie Medizin, Pharmakologie, Biologie, Chemie und nicht zuletzt der pharmazeutischen Technologie zusammenspielen müssen, um die Entwicklung neuer Therapeutika voranzutreiben.

Die Entwicklung neuer Medikamente wurde mittlerweile zu einem sehr langwierigen und kostspieligen Unterfangen, weshalb man bei der modernen Wirkstoffsuche auf neue Methoden wie das Hochdurchsatz-Screening (HTS) oder computerbasierte Methoden setzt.^[2]

Ist vom Zielmolekül die räumliche Struktur durch Röntgenstrukturanalyse oder moderne NMR-Methoden bekannt, ist es möglich mit speziellen *molecular modelling*-Programmen neue Leitstrukturen *de novo* zu designen. Wenn die 3D-Struktur des Targets nicht bekannt ist, behilft man sich mit dem Liganden-basierten Ansatz, wobei aus einer Serie an bekannten aktiven Verbindungen ein Pharmakophor-Modell ausgearbeitet wird und dann *in silico* potentielle neue Binder berechnet werden. Wie bei klassischen medizinisch-chemischen Ansätzen müssen auch hier die Verbindungen im Labor synthetisiert und anschließend in biologischen Tests charakterisiert werden. Die so erhaltenen Datensätze dienen wiederum als Grundlage für die Ableitung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR-Studien) und entsprechende weitere Optimierungsdurchgänge.

Erfüllt eine Substanz die an sie gestellten Anforderungen bzgl. biologischer Aktivität, Selektivität und physikalisch-chemischer Eigenschaften (Molekülgröße, Lipophilie, Azidität etc.), so kann sie als Kandidat für klinische Tests an Tier und Mensch ausgewählt werden. Erst wenn die Wirksamkeit und Sicherheit als erwiesen anzusehen ist, kann die behördliche Zulassung als Medikament erfolgen.

Die Forschung in unserem Arbeitskreis greift, neben den klassischen Methoden der Wirkstoffsuche, auf moderne Methoden wie die kombinatorische Chemie^[3] als auch computergestützte Ansätze^[4] zurück, um potentielle Inhibitoren der GABA-Transporter (GAT) zu finden. Die synthetisierten Substanzbibliotheken werden mittels *in vitro* Screening an den verschiedenen Transporter-Subtypen (GAT1-4) charakterisiert.^[5-6] Die so erhaltenen Daten sollen helfen, Einblicke in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erhalten und so die Entwicklung potenter und selektiver Inhibitoren für die GABA-Transporter voranzubringen.

2 EINLEITUNG

2.1 Die GABAerge Neurotransmission

2.1.1 GABA als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter im ZNS

Der bedeutendste inhibitorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem (ZNS) von Säugetieren ist γ -Aminobuttersäure (GABA, **1**), welche damit den Gegenspieler zum wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter L-Glutaminsäure (**2**) darstellt (Abb. 1).^[7]

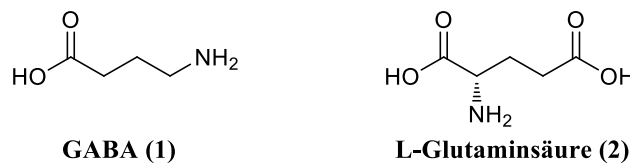


Abb. 1 Die Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA, **1**) und L-Glutaminsäure (Glu, **2**).

GABA wurde erstmals Mitte des 20. Jahrhunderts von zwei Forschergruppen unabhängig voneinander im Gehirn von Säugern entdeckt. Die Entschlüsselung der physiologischen Rolle als inhibitorischer Neurotransmitter ließ allerdings weitere zwei Jahrzehnte auf sich warten. Heutzutage ist ein Großteil der GABAergen Neurotransmission bekannt. Eine schematische Übersicht ist in Abb. 2 auf Seite 4 zu sehen.

Durch Decarboxylierung wird aus L-Glutamat (Anion von **2**) γ -Aminobuttersäure (**1**) bereitgestellt. Verantwortlich hierfür sind die Enzyme Glutamat-Decarboxylase GAD65 und GAD67, welche im ZNS ausschließlich in GABAergen Neuronen zu finden sind. GAD65 ist hauptsächlich in präsynaptischen Nervenendigungen lokalisiert und meist an vesikuläre Membranen gebunden, wohingegen GAD67 ubiquitär im gesamten Cytosol vorkommt.

GABA wird in den präsynaptischen Neuronen gespeichert, indem es durch den vesikulären GABA-Transporter (VGAT) in Vesikel aufgenommen wird.^[8] Beim Eintreffen eines Aktionspotentials und den dadurch bedingten Ca^{2+} -Einstrom wird das vesikulär gespeicherte GABA exocytotisch in den synaptischen Spalt abgegeben, wo es seine Wirkung durch Interaktion mit den GABA-Rezeptoren entfalten kann. Es konnte auch gezeigt werden, dass GABA durch eine Umpolung der Transportrichtung der GAT (nach erfolgter Depolarisation bzw. einem umgekehrten Na^+ -Gradienten) in den synaptischen Spalt gelangen kann.^[9] Inwiefern dieser Mechanismus allerdings *in vivo* eine Relevanz für die GABA-vermittelte dämpfende Wirkung hat, ist noch nicht hinreichend geklärt.^[10]

Die ionotropen Rezeptoren GABA_A und GABA_C bewirken eine schnelle Hemmung der postsynaptischen Nervenzelle, wohingegen der metabotrope GABA_B -Rezeptor $\text{G}_{i/o}$ -Protein gekoppelt ist und die Wirkung der γ -Aminobuttersäure langsamer, dafür länger anhaltend vermittelt. Hierbei kommt es über eine *second messenger*-Kaskade u.a. zu einem verminderten Ca^{2+} -Einstrom bzw. vermehrten K^+ -Ausstrom, was eine Hyperpolarisation und damit Inaktivierung der Nervenzelle zur Folge hat. Die funktionsfähige Form des GABA_B -Rezeptors ist ein Heterodimer aus zwei ähnlichen, aber nicht identischen 7TM-Untereinheiten (GABA_{B1} und GABA_{B2}). Er ist sowohl auf post- als auch präsynaptischen Membranen zu finden. Letzteres dient der Regulierung der GABA-Freisetzung (negative Rückkopplung durch den Autorezeptor).

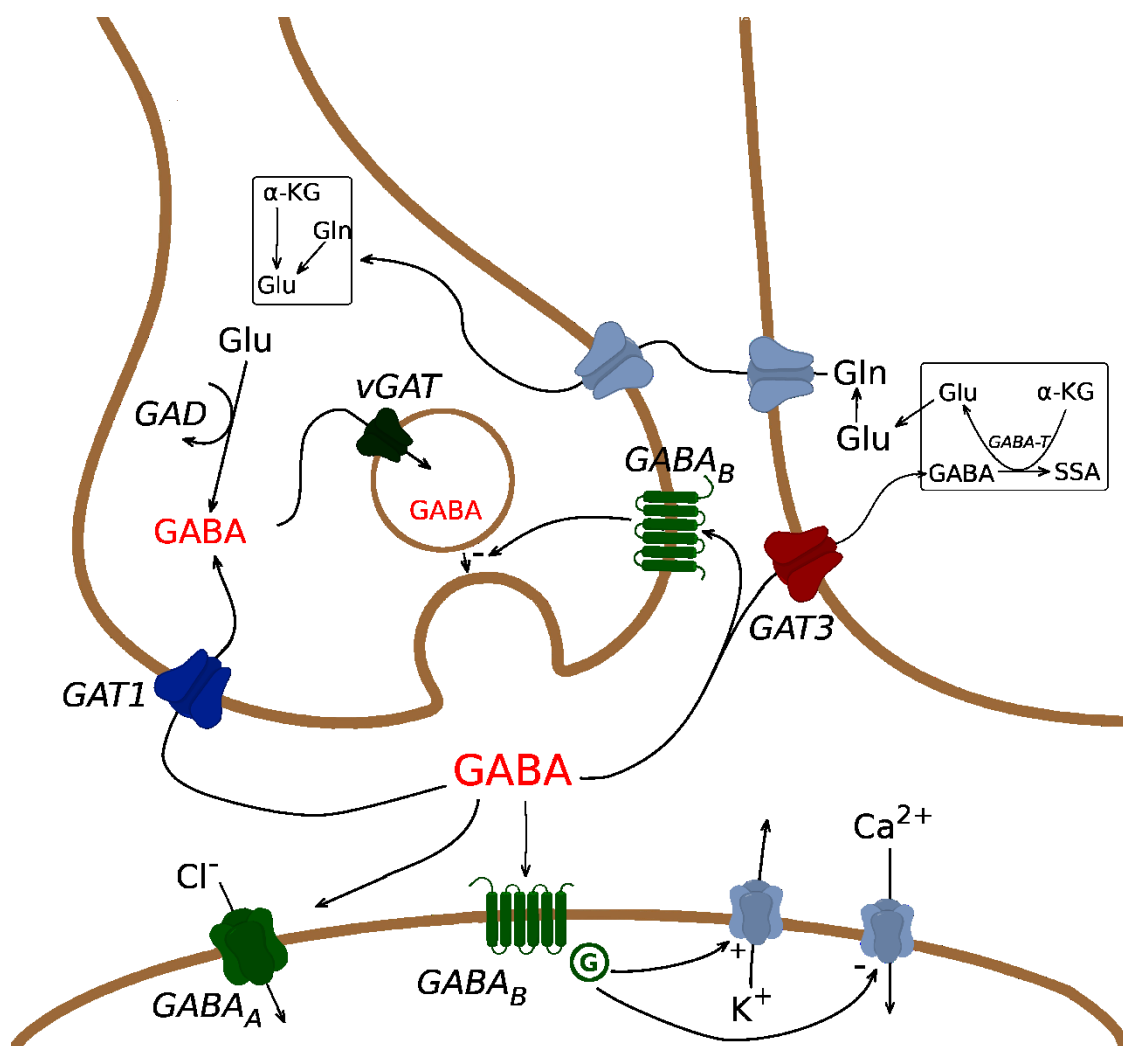


Abb. 2 Schematische Darstellung der GABAergen Neurotransmission in einer Synapse.^[11]

Die Liganden-gesteuerten Ionenkanäle GABA_A und GABA_C unterscheiden sich in ihrem pharmakologischen und physiologischen Erscheinungsbild, jedoch ist noch nicht hinreichend geklärt, ob der GABA_C -Rezeptor als eigenständig anzusehen ist. Hauptunterschiede zu den

GABA_A-Rezeptoren, welche im ZNS vorkommen, sind einerseits die Lokalisation in der Retina, andererseits die Insensitivität gegenüber Bicucullin. Bei beiden handelt es sich um Chlorid-Kanäle, deren Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht wird, wenn GABA an die Bindungsstelle andockt. Der vermehrte Einstrom von Cl⁻-Ionen bewirkt eine Hyperpolarisation und damit eine verminderte Erregbarkeit der postsynaptischen Nervenzelle.

Das GABAerge Signal wird hauptsächlich dadurch beendet, dass spezielle Transportmoleküle (GATs) die zuvor ausgeschüttete γ -Aminobuttersäure wieder aus dem synaptischen Spalt entfernen. Es überwiegt dabei die Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron, wo der Neurotransmitter entweder erneut in Vesikeln gespeichert oder durch GABA-Transaminase (GABA-T) katabolisiert wird. Ein Teil der γ -Aminobuttersäure wird in Gliazellen, welche das GABAerge Axon umgeben, aufgenommen. Hier kann ebenfalls ein Abbau durch GABA-T – ein Enzym, das auf Mitochondrien zu finden ist – zu Succinatsemialdehyd erfolgen, welches dann in den Citrat-Zyklus eingeschleust und weiter umgewandelt werden kann. Des Weiteren katalysiert die GABA-Transaminase die Bildung von Glutamat aus α -Ketoglutarat. Aus Glutamat kann – nach Rücktransport über Glutamin als Zwischenstufe – in Neuronen wieder GABA durch das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) synthetisiert werden.

2.1.2 Epilepsie und andere GABA-assoziierte Erkrankungen

Im Zentralnervensystem wird die Reizweiterleitung über fein abgestimmte Rückkopplungsmechanismen kontrolliert. Eine entscheidende Rolle kommt dabei dem Zusammenspiel zwischen erregend und dämpfend wirkenden Neurotransmittern (vgl. Abb. 1, Seite 3) zu. Es wird angenommen, dass γ -Aminobuttersäure (GABA, **1**) in mehr als 40% aller inhibitorischen synaptischen Prozesse im Gehirn von Säugetieren verwendet wird.^[12] Ein Mangel an GABA führt folglich zu einer pathologisch verminderten inhibitorischen Aktivität im ZNS, welche im Zusammenhang mit diversen neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie,^[13] Morbus Alzheimer,^[14] parkinsonschem Tremor,^[15] Huntington Chorea,^[16] neuropathischem Schmerz^[17] sowie verschiedenen psychischen Erkrankungen^[18-20] stehen soll.

Betrachtet man die Vielzahl der GABA-assoziierten Krankheiten und deren relativ hohe Prävalenz in den Industrieländern, so ist es nicht verwunderlich, dass im Rahmen der Arzneimittelforschung intensiv versucht wird, das GABAerge System zu beeinflussen. Als pharmakologische Targets eignen sich hierfür die verschiedenen GABA-Rezeptoren, die für den Abbau verantwortliche GABA-Transaminase sowie die GABA-Transporter.

In Abb. 3 sind einige wichtige Vertreter aus den entsprechenden Arzneistoffklassen wiedergegeben.

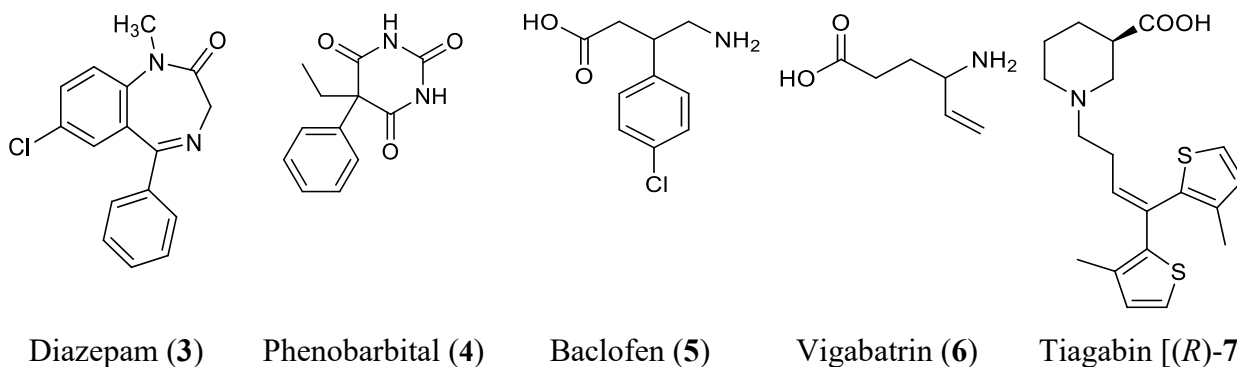


Abb. 3 Arzneistoffe mit Eingriff in das GABAerge System.

Die beiden allosterischen Modulatoren Diazepam (3) und Phenobarbital (4) bewirken nach Bindung an unterschiedliche Stellen des GABA_A-Rezeptors eine Konformationsänderung. Bindet nun γ -Aminobuttersäure, so kommt es im Fall der Benzodiazepine wie z.B. 3 zu einer Erhöhung der Öffnungsfrequenz bzw. im Fall der Barbiturate wie 4 zu einer Erhöhung der Öffnungsdauer des Cl⁻-Kanals, was eine Hyperpolarisation und damit Hemmung der postsynaptischen Nervenzellen zur Folge hat. GABA_A-Rezeptor-Modulatoren werden aufgrund eines verhältnismäßig ungünstigen Nebenwirkungsprofils kaum noch in der Epilepsie-Prophylaxe eingesetzt, allerdings sind sie noch Mittel der Wahl beim akut lebensbedrohlichen *Status epilepticus*.^[21] Ein Agonist am GABA_B-Rezeptor ist das γ -Aminobuttersäure-Derivat Baclofen (5). Ursprünglich als Antiepileptikum entwickelt, wird der Wirkstoff heutzutage hauptsächlich in anderen Bereichen wie Sucht, Angst und Depression eingesetzt.

Vigabatrin (6) hemmt das Enzym GABA-Transaminase irreversibel, wodurch die Konzentration der γ -Aminobuttersäure erhöht wird. Es wird bei verschiedenen Formen der Epilepsie aufgrund guter Verträglichkeit oft in Kombination mit anderen Arzneistoffen eingesetzt. In diesem Zusammenhang sei auch auf das meistverordnete^a Antikonvulsivum Valproinsäure (2-Propylpentansäure) hingewiesen, das in die Bildung und den Abbau von GABA eingreift und außerdem durch Blockade spannungsabhängiger Na⁺-Kanäle exzitatorische Neurotransmitter wie Glutaminsäure (2) hemmt.

Die Erhöhung der Konzentration von GABA im synaptischen Spalt kann auch durch Inhibitoren der GABA-Transportproteine erzielt werden. Ein Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist Tiagabin [(R)-7], das als Zusatzmedikament bei fokalen Anfällen zugelassen wurde,^[23] allerdings seit Ende 2013 in Deutschland nicht mehr auf dem Arzneimittelmarkt verfügbar ist.^[24] Trotzdem stellen die GABA-Transporter interessante pharmakologische Targets dar, deren Potential es erst noch gänzlich durch weitere intensive Forschung auszuloten gilt.

^a Eine aktuelle Übersicht für im Jahr 2012 verordnete Antiepileptika gibt Lit.^[22].

2.1.3 Die GABA-Transportproteine

2.1.3.1 Einteilung und Funktionsweise der SLC6-Transporter

Dem gezielten Transport von gelösten Ionen oder Molekülen über ansonsten undurchlässige Zellmembranen hinweg kommt eine zentrale physiologische Rolle zu. Diese wichtige Aufgabe wird von membranständigen Transportproteinen übernommen, welche in der Superfamilie der *solute carrier* (SLC)-Genfamilie kodiert sind. Es sind aktuell knapp 400 verschiedene Transportergene bekannt, welche durch die *Human Genome Organisation* (HUGO) aufgrund phylogenetischer Merkmale 52 Subfamilien zugeordnet wurden.^[25-26]

Eine der wichtigsten Subfamilien stellen die SLC6-Transporter dar. Betrachtet man die Aminosäuresequenz der 20 bis jetzt bekannten (humanen) SLC6-Transporter, so können diese wiederum in vier Gruppen eingeteilt werden: GABA-Transporter, Monoamintransporter und die beiden Aminosäuretransporter-Gruppen (I) und (II) (Abb. 4).

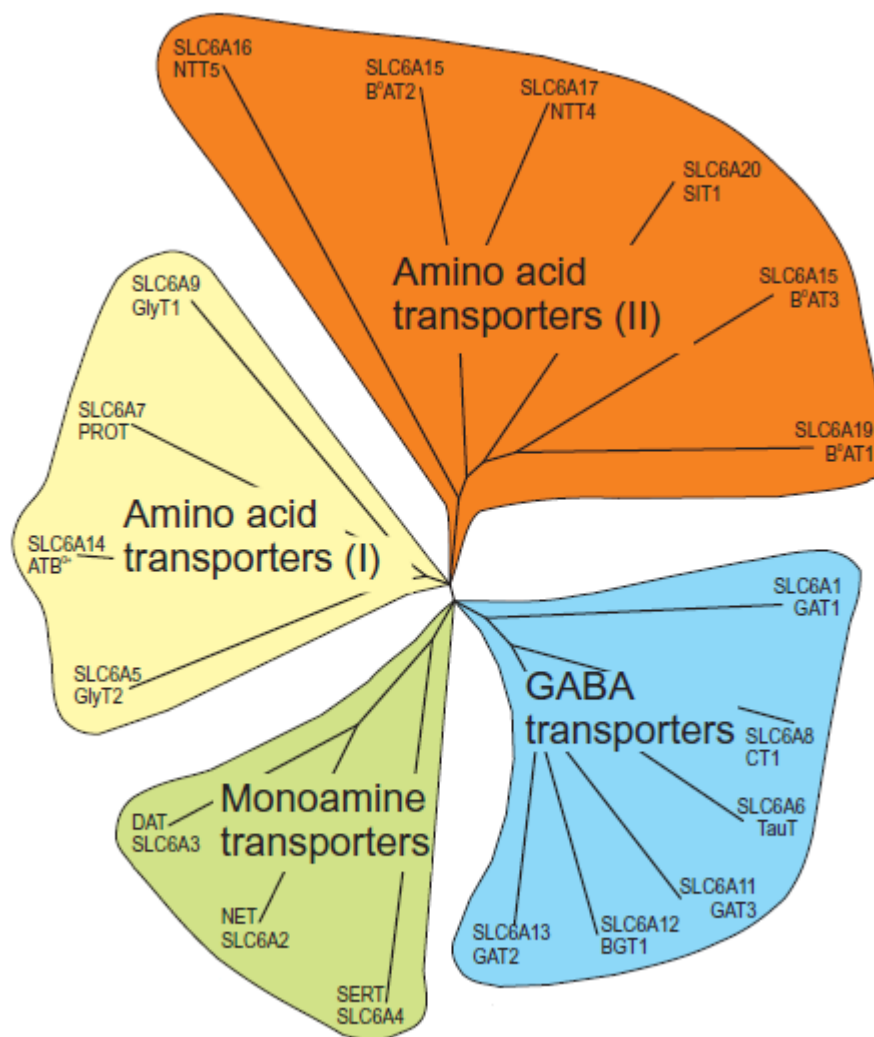


Abb. 4 Untergruppen der SLC6-Familie modifiziert nach Bröer *et al.* ^[27]

Zur Gruppe der GABA-Transporter werden neben den GABA-Transportproteinen auch die Transporter für Taurin und Creatin gezählt. Die Gruppe der Monoamintransporter umfasst die Transporter für die wichtigen Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin (5-HT). Die Gruppe der Aminosäuretransporter (I) besteht aus den Transportern für Glycin und Prolin sowie einem Transportprotein, dessen Substrate neutrale und kationische Aminosäuren sind. Für die Untergruppe der Aminosäuretransporter (II), auch Aminosäure-/Orphan-Transporter genannt, sind die Substrate größtenteils noch nicht bekannt.^[28]

Die SLC6-Transporter werden auch als *neurotransmitter-sodium-symporter* (NSS) bezeichnet. Letztere Bezeichnung nimmt bereits Bezug auf den Transport-Mechanismus, da die Energie für den Transport des Substrats primär durch den Cotransport von Na⁺-Ionen entlang des Konzentrationsgradienten ins Zellinnere erhalten wird. Dieser Gradient wird durch die Aktivität der Na⁺/K⁺-ATPase aufrechterhalten. Die Stöchiometrie sowie ggf. der Symport von Cl⁻-Ionen (und im Falle des Serotonin-Transporters SERT auch der Antiport eines K⁺-Ions)^[29] variieren innerhalb der SLC6-Transportproteine.^[30]

Die Aufklärung der molekularen Struktur und Funktionsweise der membrangebundenen Neurotransmitter-Transporter ist bis heute Gegenstand intensiver Forschungen.

Die Isolierung und Aufreinigung des ersten funktionsfähigen NSS gelang Radian *et al.* im Jahr 1986 für den γ -Aminobuttersäure-Transporter GAT1^a aus Rattenhirn.^[31-32] Die so zugängliche Aminosäure-Sequenz führte rasch zur erfolgreichen Klonierung des Transporters GAT1 (SLC6A1) durch Guastella *et al.*,^[33] gefolgt von den Transportern für Noradrenalin (SLC6A2),^[34] Dopamin (SLC6A3),^[35] Serotonin (SLC6A4)^[36] und Glycin (SLC6A5).^[37] Auf Grund der Primärstruktur wurde vermutet, dass diese Transporter aus zwölf Transmembrandomänen (TM) aufgebaut sind und sich sowohl der N- als auch der C-Terminus im Zellinneren befindet. Diese Hypothese wurde durch eine Reihe experimenteller Beobachtungen, z.B. am Serotonin-Transporter, gestützt,^[38] doch den entscheidenden Durchbruch für die Strukturaufklärung der NSS brachte die erfolgreiche Kristallisation des aus dem Bakterium *Aquifex aeolicus* gewonnenen Leucin-Transporters (LeuT_{Aa}) durch Yamashita *et al.* im Jahr 2005.^[39] Obwohl die Sequenzidentität von LeuT_{Aa} verglichen mit den eukaryotischen SLC6-Transportern nur bei ca. 20-25% liegt, zeigen sich bei einer Analyse Regionen mit hochkonservierten Aminosäuren (Abb. 5; rot hinterlegt), v.a. im Bereich der Substratbindungsstelle, weshalb die von Yamashita *et al.* erhaltenen Ergebnisse die Grundlage für unser heutiges Verständnis vom Aufbau und der Funktionsweise der eukaryotischen Neurotransmitter-Transporter bilden.^[40]

^a Nomenklatur entsprechend HUGO.

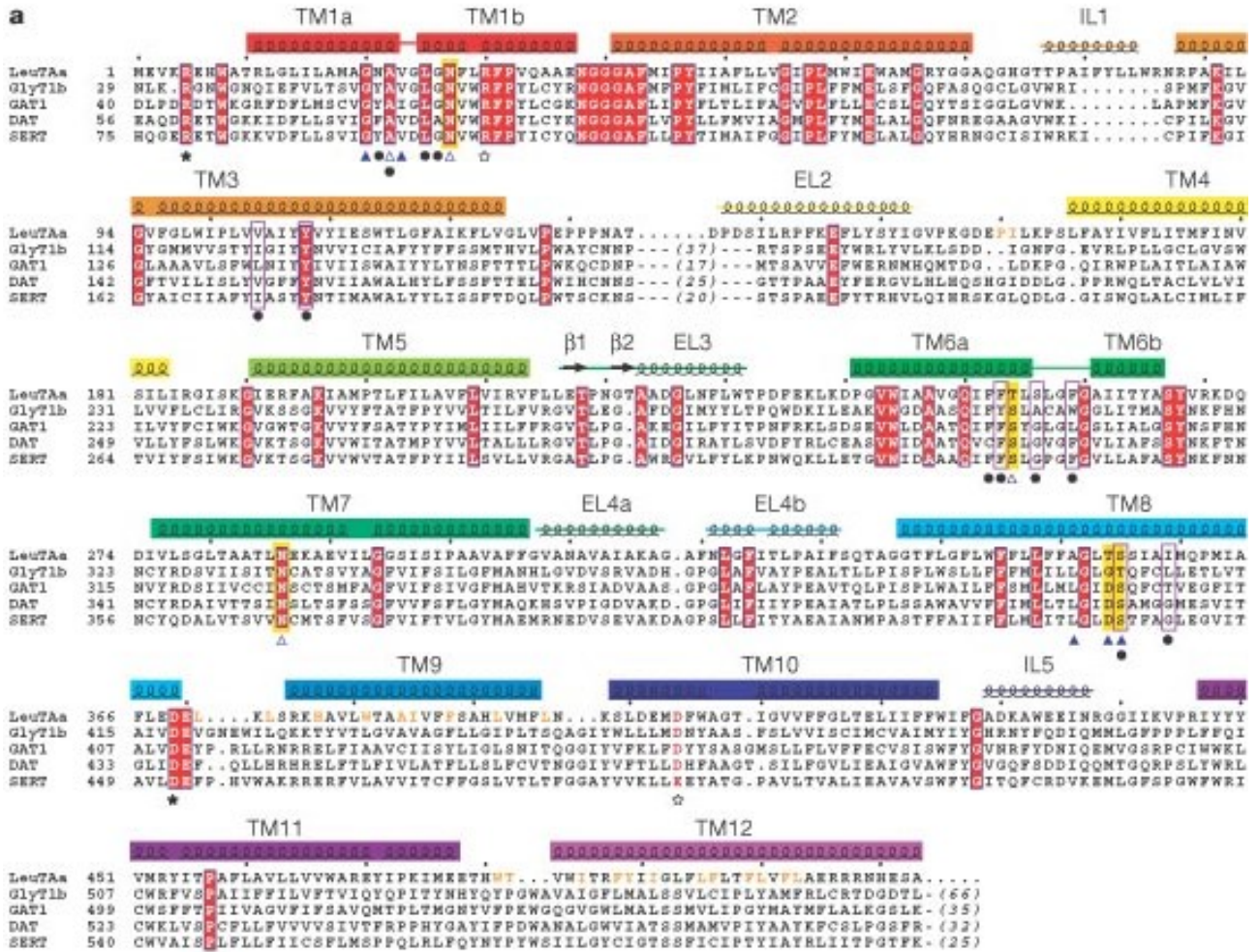


Abb. 5 Vergleich der Aminosäuresequenz von LeuT_{Aa} mit wichtigen humanen homologen Transportern.^[39]

Die mit dem LeuT_{Aa} durchgeführte Röntgenstruktur-Analyse zeichnete sich durch eine für ein membranständiges Protein sehr hohe Auflösung (1.65 Å) aus, so dass ein detailliertes Modell des Transporters erarbeitet werden konnte (Abb. 6).

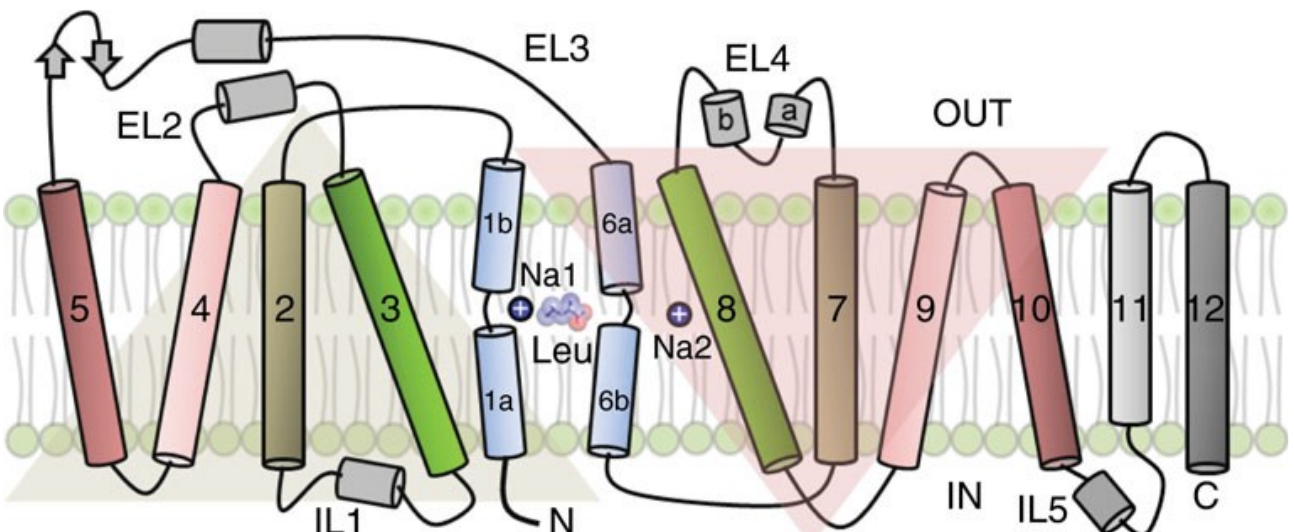


Abb. 6 Schematische Darstellung des LeuT_{Aa} nach Yamashita *et al.* (aus Lit.^[40]).

Der bereits vermutete Aufbau des Proteins aus zwölf Transmembrandomänen konnte bestätigt werden. Diese weisen alle eine α -helicale Struktur auf, bis auf TM1 und TM6, welche in der Nähe der Substrat-Bindungsstelle kurze, nicht-helicale Abschnitte besitzen. Insgesamt formt das Transport-Protein ein zylindrisches Bündel, wobei der innere Ring hauptsächlich durch TM1, TM3, TM6 und TM8 gebildet wird. In diesem Bereich liegen auch die Bindungsstellen für Leucin und die beiden Na^+ -Ionen (Abb. 6).

Durch die Röntgenstruktur-Analyse der Gruppe um E. Gouaux wurden bemerkenswerte Symmetrieeigenschaften in LeuT_{Aa} aufgedeckt. So lassen sich TM1–5 und TM6–10 durch Rotation um 173° um eine *pseudo*-C2-Symmetrieachse, die annähernd parallel zur Ebene der Zellmembran verläuft, ineinander überführen.^[39] Diese spezielle Anordnung führte schnell zu der Annahme, dass der Transportmechanismus dem für Transportproteine bereits postulierten Prinzip des „*alternate access*“ folgen würde.^[39, 41] Anders als bei Ionenkanälen geht man davon aus, dass Transporter eine intrazelluläre und eine extrazelluläre Schranke besitzen, welche, nach einer entsprechenden Konformationsänderung des Proteins, abwechselnd zu einer Seite geöffnet bzw. geschlossen ist. Die Änderung der Konformation wird durch die Bindung des Substrats und Co-Substrats bedingt und führt so zu einem spezifischen und gerichteten Transport.

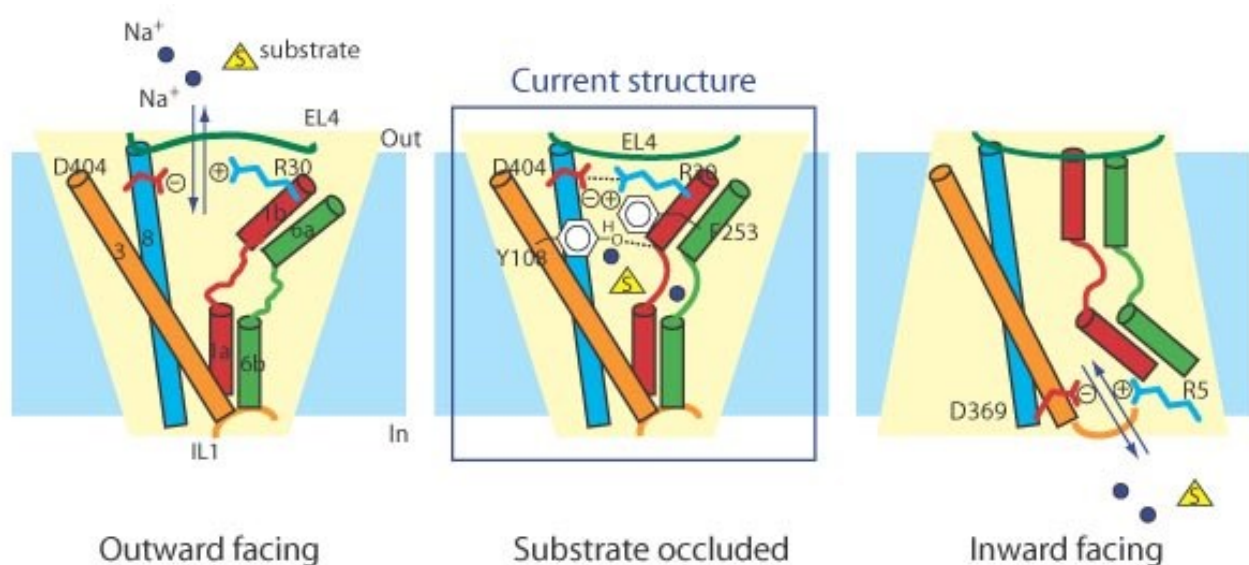


Abb. 7 „*Alternate access*“-Transportmechanismus am Beispiel von LeuT_{Aa}.^[39]

In Abb. 7 (Mitte) ist die geschlossene Konformation von LeuT_{Aa} gezeigt, in der ein Leucin und zwei Natrium-Ionen (Na1 und Na2) gebunden sind, wie sie von Yamashita *et al.* kristallisiert und einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen wurde. Die extrazelluläre Schranke wird durch Wechselwirkung der Aminosäuren Tyr108 (TM3), Phe253 (TM6), Arg30 (TM1) und Asp404 (TM10), die in den NSS hochkonserviert sind, gebildet. Die geladenen Seitenketten von Arg30 und Asp404 bilden über zwei Wasser-Moleküle eine Salzbrücke aus, welche nach Konformationsänderung aufgebrochen wird und den Zugang zum Extrazellulärraum freigibt (Abb. 7, links). Die intrazelluläre Schranke wird durch

mehrere Aminosäuren im geschlossenen Zustand stabilisiert. Auch hier gibt es ein über eine Salzbrücke verbundenes, hochkonserviertes Aminosäurepaar: Arg5 (TM1) und Asp369 (TM8). Nach entsprechender Konformationsänderung wird diese Interaktion unterbrochen und der Transporter öffnet sich zur cytosolischen Seite (Abb. 7, rechts). Zur Änderung der Konformation von LeuT_{Aa} kommt es v.a. dadurch, dass sich die Segmente der unterbrochenen Helices TM1 und TM6 relativ zur Position der TM3 und TM8 verschieben. Als Triebkraft hierfür wird die Bindung der Na⁺-Ionen bzw. des Substrats (an der S1-Bindungsstelle) angenommen.^[39]

Eine andere Arbeitsgruppe, um Shi *et al.*, führte computergestützte *steered molecular dynamics* (SMD) Simulationen auf der Grundlage der Kristallstruktur von LeuT_{Aa} durch und postulierte im Jahr 2008 eine weitere hochaffine Bindungsstelle (S2) für Leucin im extrazellulären Vestibül oberhalb der S1-Bindungsstelle.^[42] Es konnte durch Kristallstrukturen^[43] gezeigt werden, dass tricyclische Antidepressiva (TCA), wie beispielsweise der NET/SERT-Inhibitor Imipramin, ebenfalls im Bereich der S2-Bindungsstelle binden (Abb. 8, D).

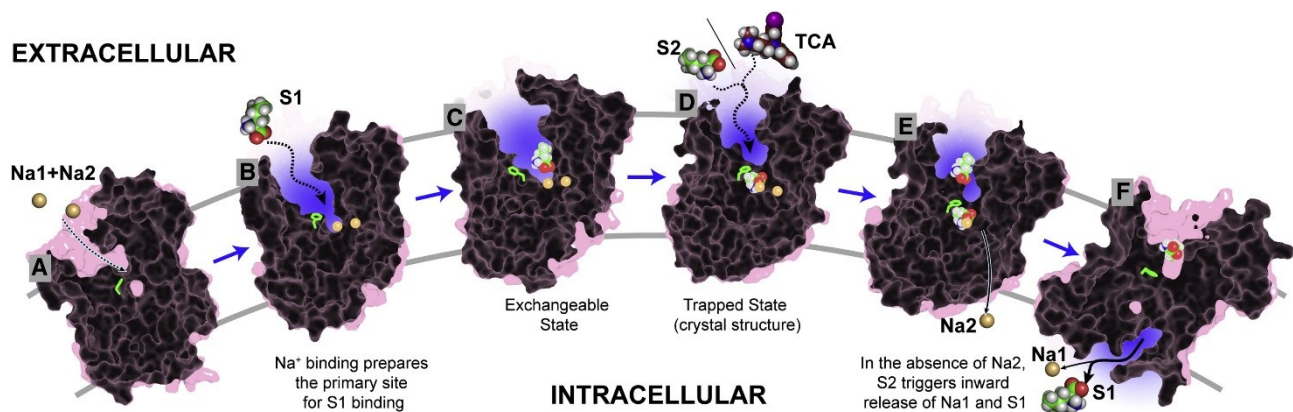


Abb. 8 S2-Bindungsstelle von Leucin und möglicher Transportmechanismus des LeuT nach Shi *et al.*^[42]

Bei einer Besetzung von S2 durch ein zweites Leucin-Molekül konnte eine Konformationsänderung von LeuT berechnet werden und so wurde ein allosterischer Transportmechanismus für NSS vorgeschlagen, bei der erst die Besetzung von S2 die Freigabe des in S1 gebundenen Substrats ins Zellinnere auslöst.

Der postulierte Transportzyklus beginnt mit der Bindung von zwei Natrium-Ionen (Na1 und Na2) und Wasser, wodurch der Transporter in die nach außen geöffnete Konformation übergeht. Nun kann S1 besetzt werden und das Transportprotein geht in den geschlossenen Zustand über (wie von Yamashita *et al.* in der Kristallstruktur gefunden). Während Na2 bereits ins Zellinnere abwandern kann, verbleiben Substrat S1 und Na1 solange in der stabilisierten primären Bindungstasche bis in S2 ein weiteres Substrat-Molekül bindet. Die damit verbundene Konformationsänderung bewirkt, dass sich die intrazelluläre Schranke öffnet. Na1 strömt – entsprechend dem elektrochemischen

Gradienten – ins Zellinnere und bewirkt somit den Cotransport des Substrats S1. In einem letzten Schritt diffundiert das in S2 gebundene Substrat wieder in den Extrazellulärraum ab und der Transporter kann in den Ausgangszustand übergehen (vgl. Abb. 8).^[42]

Ob die Besetzung einer zweiten Bindungsstelle und der von Shi *et al.* vorgeschlagene Transportmechanismus für NSS der Realität entspricht, wird kontrovers diskutiert. Es gibt experimentelle und computergestützte Daten, welche die Theorie unterstützen^[42, 44-45] – allerdings auch Daten, die dagegen sprechen.^[40, 46] Es ist noch einiges an Aufklärungsarbeit zu leisten, um den genauen Transportmechanismus im Detail zu verstehen.

So ist seit Kurzem die Röntgenstruktur eines weiteren Mitglieds der SLC6-Transporterfamilie bekannt. Es handelt sich um den Dopamin-Transporter (DAT), gewonnen aus *Drosophila melanogaster*, welcher abermals von der Arbeitsgruppe um E. Gouaux kristallisiert und einer Röntgenstruktur-Analyse unterworfen wurde.^[47] Es besteht große Hoffnung, dass die Röntgenstruktur eines eukaryotischen NSS – verglichen mit der des bakteriellen LeuT_{Aa} – tiefere Einblicke in den genauen Aufbau und Transportmechanismus der SLC6-Transporter geben kann.

2.1.3.2 Subtypen der GABA-Transporter und Nomenklatur

Das erste Mitglied der SLC6-Transporterfamilie, das entdeckt wurde, war ein aus Rattenhirn isolierter GABA-Transporter (rGAT-1, SLC6A1). Radian *et al.* gelang im Jahr 1985 die Identifizierung und Sequenzanalyse,^[31-32] die erfolgreiche Klonierung von rGAT-1 von Guastella *et al.* wurde 1990 publiziert.^[33] In den darauffolgenden Jahren konnten drei weitere GAT-Subtypen in verschiedenen Säugetierarten nachgewiesen und charakterisiert werden.^[48-56] Wie bereits in Kapitel 2.1.1 erwähnt, existiert noch ein vesikulärer GABA-Transporter (VGAT),^a der allerdings nicht zur SLC6-Superfamilie gehört, sondern durch das Gen SLC32A1 codiert wird.^[8, 57]

Die Nomenklatur für die GABA-Transporter ist leider nicht einheitlich, da von den diversen Arbeitsgruppen speziesabhängig unterschiedliche Nomenklatorsysteme eingeführt wurden. So entsprechen die Transporter aus der Maus mGAT1, mGAT2, mGAT3 und mGAT4 (Tab. 1, Eintrag 5) den Transportern h/rGAT-1, h/rBGT-1, h/rGAT-2 sowie h/rGAT-3, wenn sie aus dem Mensch bzw. der Ratte kloniert wurden (Tab. 1, Eintrag 3 bzw. 4). Letztere Bezeichnung wurde durch HUGO aufgegriffen, wobei zur Vereinfachung der Präskriptor für die Spezies und der Bindestrich zwischen dem Namen und der Ziffer für den Subtyp weggelassen wurde: GAT1 (SLC6A1), BGT1 (SLC6A12), GAT2 (SLC6A13) und GAT3 (SLC6A11) (Tab. 1, Eintrag 2).

^a Auch als VIAAT (*vesicular inhibitory amino acid transporter*) bezeichnet nach IUPHAR.

Tab. 1 Nomenklatur der GABA-Transporter-Subtypen.

Eintrag		GABA-Transporter-Subtyp			
1	codierendes Gen	SLC6A1	SLC6A12	SLC6A13	SLC6A11
2	HUGO	GAT1	BGT1	GAT2	GAT3
3	Mensch	hGAT-1	hBGT-1	hGAT-2	hGAT-3
4	Ratte	rGAT-1	rBGT-1	rGAT-2	rGAT-3
5	Maus	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4

Soweit in der vorliegenden Arbeit von allgemeinen Aussagen über die GABA-Transporter die Rede ist, wird die Nomenklatur gemäß HUGO angewandt, ansonsten wird die von Liu *et al.* eingeführte Nomenklatur, mGAT1–mGAT4, verwendet,^[50] weil die biologische Prüfung für Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, mit Zellen bzw. Zellpräparationen erfolgte, welche die murinen GABA-Transportproteine exprimieren.

Die histologische Verteilung und dementsprechend die physiologische Funktion der verschiedenen GAT-Subtypen variiert stark.

Die gegenüber GABA hochaffinen Subtypen GAT1 ($K_m \sim 8 \mu\text{M}$)^[50] und GAT3 ($K_m \sim 1 \mu\text{M}$)^[50] sind ausschließlich im ZNS sowie in der Retina zu finden – GAT1 überwiegend in den Membranen präsynaptischer GABAerger Neurone, GAT3 in den Membranen umliegender Glia-Zellen. Die Rolle dieser Transporter-Subtypen, die Beendigung der durch den Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (1) bewirkten inhibitorischen Aktivität im ZNS, wurde bereits in Kapitel 2.1.1 (Seite 3) erörtert. Durch die klinischen Studien zur Zulassung des GAT1-selektiven Inhibitors Tiagabin als Antiepileptikum wurde die physiologische Bedeutung von GAT1 eindeutig belegt.

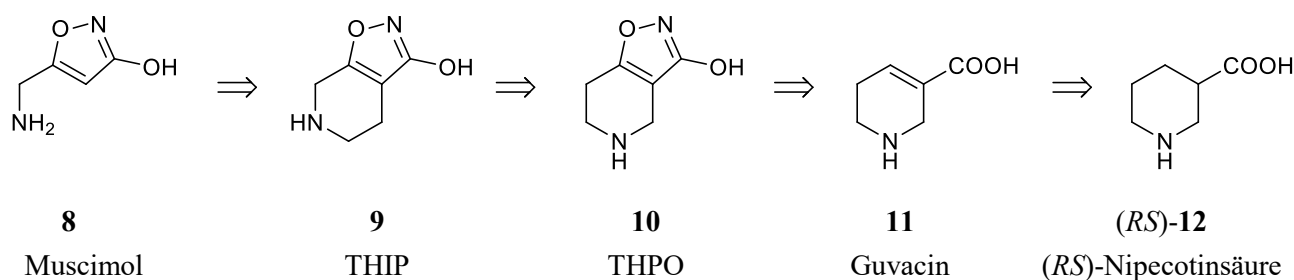
Im Vergleich zu GAT1 und GAT3 werden die Transporter GAT2 und BGT1 nicht bzw. kaum im ZNS exprimiert.^a Sie sind hauptsächlich in peripheren Organen zu finden, allen voran in der Leber und der Niere, sowie an der Blut-Hirn-Schranke in den Leptomeningen.^[58-60] Entgegen früherer Annahmen^[61-62] spielen diese beiden Subtypen eher keine Rolle in der Terminierung der GABAergen Neurotransmission, sondern sind vielmehr an der Osmoregulation bzw. metabolischen Vorgängen beteiligt.^[59, 63] So transportiert der Betain/GABA-Transporter (BGT1) neben γ -Aminobuttersäure ($K_m \sim 80 \mu\text{M}$) auch Betain ($K_m \sim 400 \mu\text{M}$) und GAT2 neben GABA ($K_m \sim 18 \mu\text{M}$) zusätzlich Taurin ($K_m \sim 540 \mu\text{M}$).^[50, 64] Die genauen physiologischen Funktionen von GAT2 bzw. BGT1 sind noch unklar und werden kontrovers diskutiert, nicht zuletzt weil es an subtypen-selektiven Inhibitoren, welche als pharmakologische Werkzeuge eingesetzt werden könnten, mangelt.

^a Spezies-abhängig ist z.T. eine unterschiedliche histologische Verteilung der GAT-Subtypen in der Lit. beschrieben.

2.2 Inhibitoren der GABA-Transporter

Nachdem Iversen und Neal im Jahr 1968 das GABA-Transportsystem entdeckt hatten,^[65] stieg das Interesse, dieses Transportsystem entsprechend zu beeinflussen, um pharmakologische Effekte zu erzielen. Zu Beginn lag der Fokus der Forschung darauf, aktive Verbindungen zu finden, welche Affinität zu den GABA-Transportproteinen, nicht jedoch zu den GABA-Rezeptoren, aufweisen sollten. Später stellte man fest, dass ein Unterschied zwischen neuronalem und glialem Uptake bestand,^[66] doch die Entwicklung subtypen-selektiver Substanzen wurde erst Jahre später nach der erfolgreichen Klonierung der vier GABA-Transporter-Subtypen intensiviert (vgl. Kapitel 2.1.3.2).

Anfangs wurde eine Vielzahl von acyclischen Verbindungen, die dem natürlichen Substrat γ -Aminobuttersäure (**1**) chemisch sehr ähnlich sind, getestet (vgl. Tab. 5, Seite 19). Diese zeigten z.T. hohe Affinitäten zu den GABA-Transportern, oft jedoch auch zu den GABA-Rezeptoren.^[5, 67-68]



Schema 1 Die Entwicklung der Leitstrukturen Guvacin und (RS)-Nipecotinsäure.

Die ersten cyclischen GABA-Analoga wurden aus Muscimol (**8**), einem im Fliegenpilz *Amanita muscaria* vorkommenden Alkaloid, entwickelt. Durch Rigidisierung erhielt man 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3-ol (THIP, **9**), das sich als potenter GABA_A-Rezeptoragonist entpuppte, wohingegen das isomere 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolo[4,5-*c*]pyridin-3-ol (THPO, **10**) selektiv den GABA-Uptake hemmt. Bioisosterer Ersatz der Isoxazolol-Partialstruktur durch eine Carboxyl-Funktion führte zu den deutlich potenteren, spezifischen GABA-Uptake-Inhibitoren Guvacin (**11**) und (RS)-Nipecotinsäure [(RS)-**12**] (siehe Schema 1).^[69-70]

Die pIC₅₀-Werte für das endogene Substrat γ -Aminobuttersäure (**1**) liegen bei den vier Subtypen mGAT1–4 in einer ähnlichen Größenordnung (pIC₅₀ ~ 5, Tab. 2, Eintrag 1). Auch Guvacin (**11**) und (R)-Nipecotinsäure [(R)-**12**] weisen für mGAT1, mGAT3 und mGAT4 ähnliche inhibitorische Werte auf, für mGAT2 ist die inhibitorische Potenz allerdings gut eine Zehnerpotenz niedriger (Tab. 2, Eintrag 2 und 3). (S)-Nipecotinsäure [(S)-**12**] ist etwas weniger potent als die enantiomere Verbindung (R)-**12** (Tab. 2, Eintrag 4).

Tab. 2 pIC₅₀-Werte von GABA und wichtigen Analoga.

Eintrag	Verbindung	GABA-Uptake-Inhibition (pIC ₅₀ ± SEM) ^a			
		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	1	5.14 ± 0.09	4.56 ± 0.06	4.94 ± 0.09	5.18 ± 0.13
2	11	4.87 ± 0.06	3.31 ± 0.03	4.59 ± 0.05	4.59 ± 0.05
3	(<i>R</i>)- 12	5.12 ± 0.03	3.39 ± 0.05	4.76 ± 0.05	4.95 ± 0.05
4	(<i>S</i>)- 12	4.24 ± 0.05	3.13 ± 0.14	3.83 ± 0.04	3.63 ± 0.06

^a Es wurden die aktuellsten im Arbeitskreis gemessenen Werte aufgelistet.^[5]

Guvacin (**11**) und v.a. (*RS*)-Nipecotinsäure [(*RS*)-**12**] wurden schnell zu neuen Leitstrukturen und diversen Modifikationen unterzogen, wobei die Potenz allerdings nicht gesteigert werden konnte bzw. teilweise deutlich geringer ausfiel.^[70] Nachteilig bei diesen sehr kleinen Molekülen ist, dass sie auch als Substrate der GABA-Transporter fungieren. Außerdem ist aufgrund ihrer Hydrophilie – sie liegen bei physiologischem pH-Wert überwiegend als Zwitterionen vor – eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke kaum möglich. Dieses Problem versuchte man durch Einführung lipophiler, aromatischer Reste – meist durch *N*-Alkylierung, also in *1*-Position von **11** bzw. (*RS*)-**12** – zu umgehen. So wurden groß angelegte Serien von Guvacin- bzw. Nipecotinsäurederivaten synthetisiert, um, hauptsächlich durch Variationen der lipophilen Reste, die inhibitorische Aktivität und auch die Subtypen-Selektivität zu steigern. Daraus resultierte eine Vielzahl an potenten, meist mGAT1-selektiven Verbindungen, die auch Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) ermöglichten.^[71-77]

Einige wichtige Vertreter sind im Nachfolgenden beschrieben.

2.2.1 mGAT1-selektive Inhibitoren

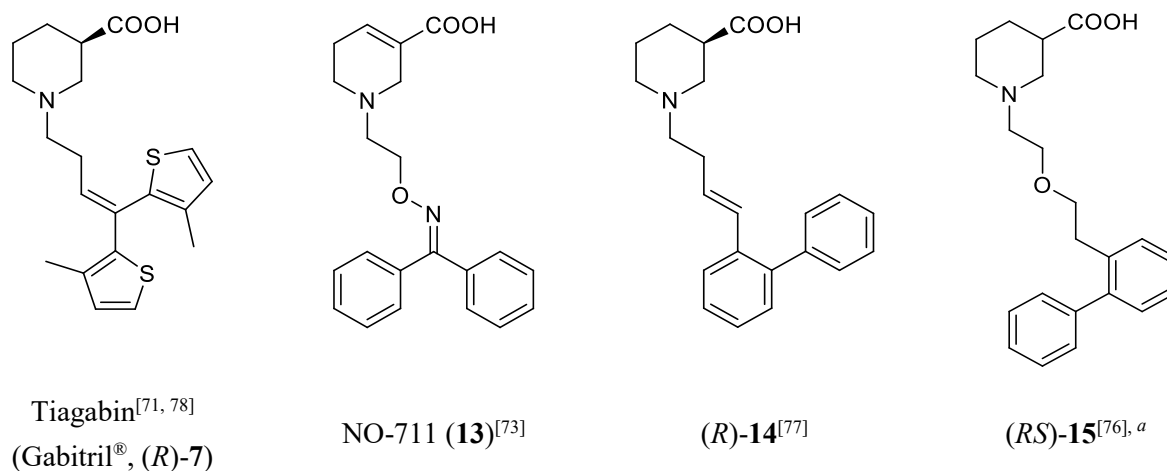
Wie bereits erwähnt, wurden für den Transporter mGAT1 viele hochpotente, subtypen-selektive Inhibitoren entwickelt. Einige repräsentative Vertreter sind in Tab. 3 aufgeführt.

Ausgehend von Guvacin **11** bzw. (*RS*)-Nipecotinsäure [(*RS*)-**12**] wurde über einen 4–5 Atome langen, z.T. Heteroatome enthaltenden Linker, eine Diaryl- bzw. Biphenyleinheit eingeführt. Die inhibitorische Aktivität an mGAT1 konnte dadurch um ca. zwei Zehnerpotenzen im Vergleich zu (*R*)-Nipecotinsäure [(*R*)-**12**] (pIC₅₀ = 5.12 an mGAT1, Tab. 2, Eintrag 3) gesteigert werden und liegt für die in Tab. 3 aufgeführten Verbindungen im submicromolaren Bereich (pIC₅₀ ~ 7). Keine der Verbindungen (*R*)-**7**, **13** sowie (*R*)-**14** zeigt nennenswerte Aktivität an den anderen Subtypen

mGAT2–4 (Tab. 3, Eintrag 1-3), nur für *rac*-**15** konnte eine gewisse Inhibition von mGAT4 ($pIC_{50} = 5.12$) beobachtet werden (Tab. 3, Eintrag 4). Die Verbindung *rac*-**15** wurde im Rahmen dieser Arbeit auf neuem Wege synthetisiert und an allen Transporter-Subtypen getestet. Die Arbeitsgruppe um Andersen hatte bereits früher das (*R*)-Enantiomer (*R*)-**15** hergestellt und an einer Suspension aus Ratten-Synaptosomen (entspricht etwa GAT1) getestet. Der publizierte pIC_{50} -Wert von 6.95 (Tab. 3, Eintrag 5) liegt nahe bei dem in unserem Arbeitskreis gemessenen Wert für mGAT1 ($pIC_{50} = 7.11$, Tab. 3, Eintrag 4), was zeigt, dass beide Testsysteme vergleichbare Werte liefern.

Einige der hochpotenten mGAT1-selektiven Inhibitoren konnten auch *in vivo* ihre Wirksamkeit zeigen und mit Tiagabin [(*R*)-**7**] wurde der erste GABA-Uptake-Inhibitor unter dem Handelsnamen Gabitril® zur Zusatztherapie bei fokalen epileptischen Anfällen zugelassen.

Tab. 3 Wichtige mGAT1-selektive Verbindungen und ihre pIC_{50} -Werte.



Eintrag	Verbindung	GABA-Uptake-Inhibition ($pIC_{50} \pm SEM$) ^b			
		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	(<i>R</i>)- 7	6.88 ± 0.12	50% (100 μM) ^c	64% (100 μM) ^c	73% (100 μM) ^c
2	13	6.83 ± 0.06	3.20 ± 0.09	3.62 ± 0.04	3.07 ± 0.05
3	(<i>R</i>)- 14	6.79 ± 0.16	3.87	3.49 ± 0.11	3.54
4	<i>rac</i> - 15 ^a	7.11 ± 0.08	3.95 ± 0.12	4.30 ± 0.01	5.12 ± 0.04
5	(<i>R</i>)- 15 ^[76]	6.95^d			

^a Im Rahmen dieser Arbeit wurde für Vergleichszwecke *rac*-**15** hergestellt, von Andersen *et al.* (*R*)-**15** publiziert.^[76]

^b Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die in unserem Arbeitskreis gemessenen Werte angegeben.

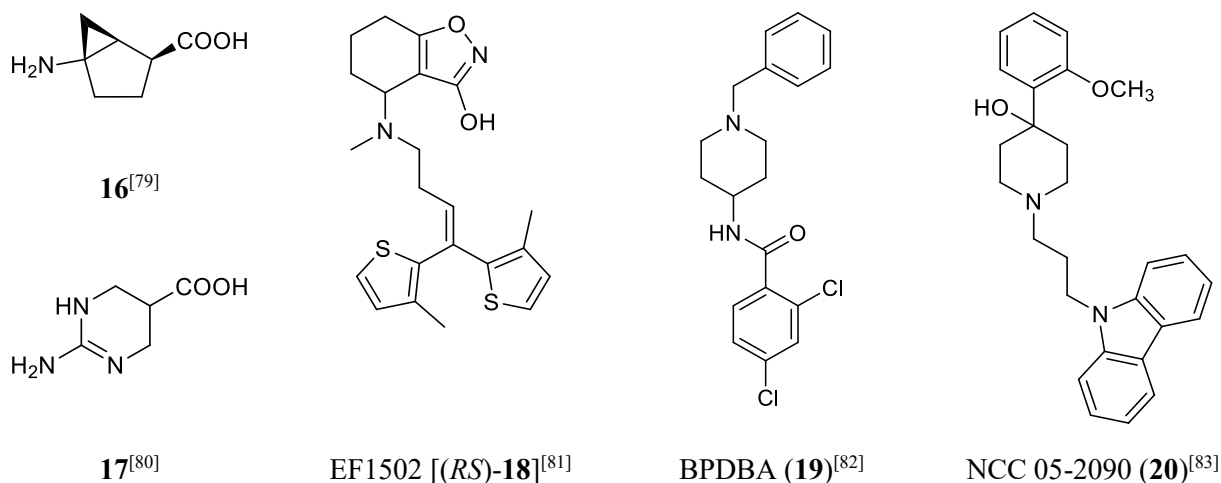
^c Verbleibender [³H]GABA-Uptake in Gegenwart von 100 μM Testsubstanz.

^d Gemessen in einer Suspension aus Ratten-Synaptosomen (entspricht in etwa GAT1). Kein SEM angegeben.^[76]

2.2.2 mGAT2-selektive Inhibitoren

Für den Transporter mGAT2 existieren nur mäßig potente und auch nur mäßig subtypen-selektive Substanzen. Eine Ausnahme stellt der erst kürzlich von Kobayashi *et al.* publizierte Bicyclus **16**, ein zweifach verbrücktes γ -Aminobuttersäure-Analogon, dar.^[79] Die Verbindung hat einen pIC₅₀-Wert von 6.23 an mGAT2 (Tab. 4, Eintrag 1) und zeichnet sich durch eine 100fach höhere Affinität zu mGAT2 verglichen mit den anderen Subtypen aus. Ob die publizierten Werte bestätigt werden können, muss sich erst noch zeigen, trotzdem könnte **16** durchaus als Ausgangspunkt für die Entwicklung höhermolekularer mGAT2-Inhibitoren dienen.

Tab. 4 Inhibitoren von mGAT2.



Eintrag	Verbindung	GABA-Uptake-Inhibition (pIC ₅₀ ± SEM)			
		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	16 ^[79]	< 4.00	6.23 ± 0.32	< 4.00	4.12 ± 0.24
2	17 ^[80]	~ 2.0	4.57 ± 0.12	3.95 ± 0.04	2.99 ± 0.13
3	(<i>R</i>)- 18 ^[81]	5.40	4.66	< 3.82	< 3.82
4	(<i>S</i>)- 18 ^[81]	3.92	4.47	< 3.82	< 3.82
5	19 ^[82]	n.b.	4.41 ± 0.09	< 3.70	n.b.
6	20 ^[83]	4.72 ± 0.05 ^a	5.85 ± 0.10 ^a	4.39 ± 0.12 ^a	4.82 ± 0.12 ^a
7	20 ^b	4.99 ± 0.06	5.09 ± 0.06	4.93 ± 0.03	4.78 ± 0.10

n.b. = nicht bestimmt. ^a Es handelt sich um pK_i-Werte, die mit der Cheng-Prusoff Gleichung berechnet wurden.

^b Zum Vergleich wurde **20** ebenfalls dem in unserem Arbeitskreis angewandten Testsystem unterworfen.

Analog dazu ist das Guanidin-Derivat **17** zu sehen, obwohl der pIC_{50} -Wert für mGAT2 hier nur bei 4.57 liegt und auch eine leichte Aktivität an mGAT3 zu erkennen ist (Tab. 4, Eintrag 2). Für die humanen GABA-Transporter wird allerdings eine höhere Potenz (pIC_{50} (hBGT1) = 5.60) und Subtypen-Selektivität (an hBGT1 400fach/16fach/40fach potenter als an hGAT1/hGAT2/hGAT3) angegeben.^[80]

Die Verbindung EF1502 [(*RS*)-**18**] wurde aus THPO (**10**, Schema 1, Seite 14) bzw. *exo*-THPO [(*RS*)-4-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-3-ol]^[84] entwickelt und trägt den lipophilen Rest des Tiagabins. Das Enantiomer (*R*)-**18** ist sowohl an mGAT1 als auch an mGAT2 mäßig aktiv, wohingegen bei (*S*)-**18** die mGAT1-Aktivität zurückgeht, aber die mGAT2-Aktivität annähernd gleich bleibt (Tab. 4, Eintrag 3 und 4). Es resultiert eine schwache Selektivität für mGAT2. Für EF1502 [(*RS*)-**18**] wurde von White *et al.* ein synergistischer antikonvulsiver Effekt bei gleichzeitiger Gabe von mGAT1-selektiven Verbindungen wie Tiagabin [(*R*)-**7**] in Maus-Modellen beobachtet.^[85] Die Schlussfolgerung, dass der Transporter mGAT2 eine funktionelle Rolle im ZNS bei antikonvulsiven Effekten der GAT-Inhibitoren einnimmt, wird aber kontrovers diskutiert.^[59]

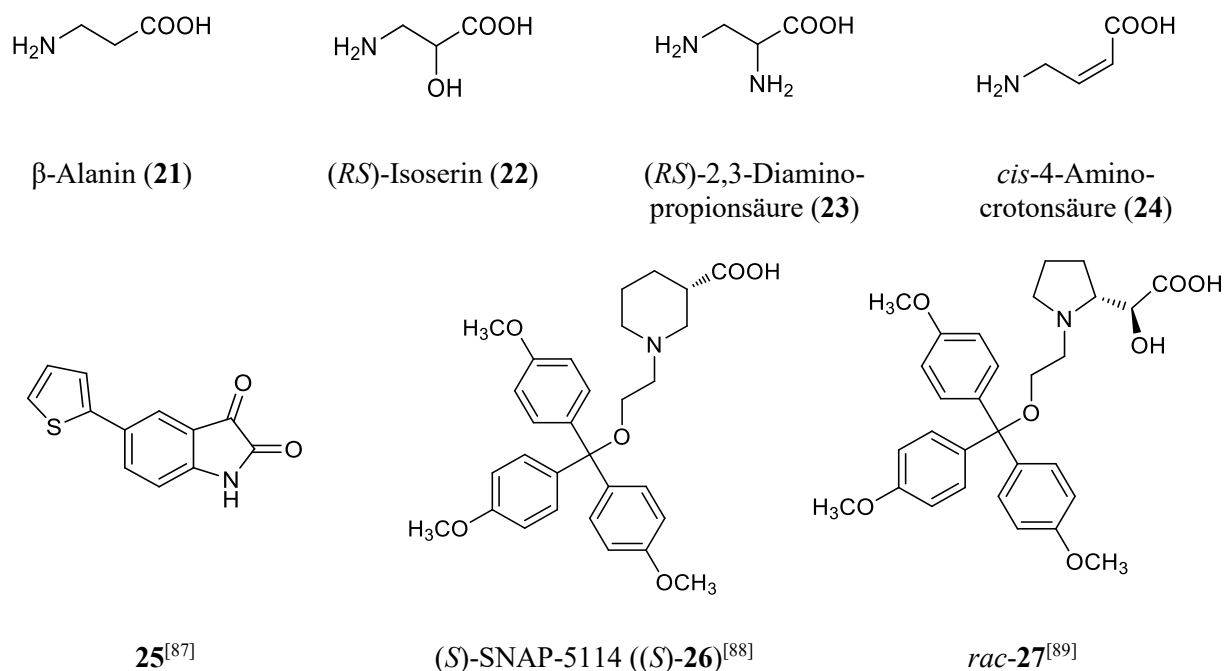
Die lipophilen Moleküle BPBDA (**19**)^[82] und NCC 05-2090 (**20**)^[83] unterscheiden sich von anderen GABA-Uptake-Inhibitoren durch das Fehlen einer sauren funktionellen Gruppe am Piperidin-Ring. **19** ist nur mäßig potent an mGAT2 (pIC_{50} = 4.41), außerdem kann keine Aussage zur Subtypen-Selektivität getroffen werden, da für mGAT1 und mGAT4 keine Werte publiziert wurden (Tab. 4, Eintrag 5).^[82] NCC 05-2090 (**20**) war die erste Verbindung, für die eine mGAT2-Selektivität (> 10fach) bei relativ guter Potenz (pK_i -Wert = 5.85, Tab. 4, Eintrag 6) beschrieben wurde.^[83] **20** wurde auch in unserem Arbeitskreis synthetisiert und getestet, wobei keine signifikante Subtypen-Selektivität gefunden werden konnte (pIC_{50} ~ 5 für mGAT1–4, Tab. 4, Eintrag 7).

Es bedarf noch weiterer und potenterer mGAT2-selektiver Inhibitoren, um leistungsfähige Pharmakophor-Modelle entwickeln zu können.

2.2.3 mGAT3- und mGAT4-selektive Inhibitoren

Auch für die Transporter-Subtypen mGAT3 und mGAT4 sind zum heutigen Zeitpunkt noch keine Inhibitoren mit zufriedenstellender Potenz und Subtypen-Selektivität bekannt.

In einer Studie von Kragler *et al.* wurden einige niedermolekulare Verbindungen, die strukturell der γ -Aminobuttersäure ähnlich sind, hinsichtlich ihrer Affinität zu den GABA-Transportern mGAT1–4 getestet.^[86] Einige ausgewählte Strukturen sind in Tab. 5 gezeigt.

Tab. 5 Inhibitoren mit Selektivität für mGAT3 und/oder mGAT4.


Eintrag	Verbindung	GABA-Uptake-Inhibition (pIC ₅₀ ± SEM) ^a			
		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	21	2.59 ± 0.03	3.48 ± 0.11	4.66 ± 0.06	4.46 ± 0.13
2	<i>rac</i> - 22	2.33 ± 0.05	3.39 ± 0.11	4.87 ± 0.05	4.78 ± 0.14
3	<i>rac</i> - 23	3.11 ± 0.02	3.50 ± 0.12	4.66 ± 0.08	5.05 ± 0.02
4	24	2.99 ± 0.04	3.67 ± 0.08	4.95 ± 0.04	5.04 ± 0.06
5	25 ^[87]	< 3.0 ^{b, c}	3.21 ± 0.19 ^d	3.74 ± 0.14 ^e	5.20 ± 0.05 ^f
6	<i>(S)</i> - 26	4.07 ± 0.09	62% (100 μM) ^g	5.29 ± 0.04	5.71 ± 0.20
7	<i>rac</i> - 27	80% (100 μM) ^g	64% (100 μM) ^g	70% (100 μM) ^g	5.18 ± 0.05

^a Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die in unserem Arbeitskreis gemessenen Werte verwendet.

^b Keine SEM-Werte in Lit.^[87] angegeben. ^c hGAT-1. ^d hBGT-1. ^e hGAT-2. ^f hGAT-3.

^g Verbleibender [³H]GABA-Uptake in Gegenwart von 100 μM Testsubstanz.

Ausgangspunkt war β -Alanin (**21**), welches mäßig potent an mGAT3 (pIC₅₀ = 4.66) und mGAT4 (pIC₅₀ = 4.46) wirkt, aber wenig potent an mGAT1 (pIC₅₀ = 2.59) und mGAT2 (pIC₅₀ = 3.48) (Tab. 5, Eintrag 1) ist. Man kann somit von einer gemischten Subtypen-Selektivität zu Gunsten von mGAT3 und mGAT4 sprechen. Ähnlich verhalten sich die in 2-Position mit einer Hydroxyl- bzw. Aminofunktion substituierten β -Alanin-Derivate **22** bzw. **23** (Tab. 5, Eintrag 2 und 3).

Auch *cis*-4-Aminocrotonsäure (**24**) weist eine gemischte Subtypen-Selektivität für mGAT3–4 auf ($pIC_{50} \sim 5$, Tab. 5, Eintrag 4), da die Affinität zu mGAT1 und mGAT2 gering ist. Die kleinen Aminosäuren **21–24** könnten als Grundstrukturen für die Entwicklung von mGAT3- und/oder mGAT4-selektiven Inhibitoren dienen.

Anfang der 90er Jahre wurde von Dhar *et al.* eine Serie von Triaryl-substituierten Nipecotinsäurederivaten synthetisiert und an den GABA-Transportern getestet.^[88] Mit (*S*)-SNAP-5114 [(*S*)-**26**] konnte eine Verbindung identifiziert werden, die bis heute einen der höchsten pIC_{50} -Werte an mGAT4 ($pIC_{50} = 5.71$, Tab. 5, Eintrag 6) aufweist. (*S*)-SNAP-5114 wird oft als mGAT4-selektive Leitstruktur bezeichnet, obwohl man eher von gemischter Subtypen-Selektivität sprechen sollte, weil die inhibitorische Aktivität von (*S*)-**26** an mGAT3 ($pIC_{50} = 5.29$, Tab. 5, Eintrag 6) zwar etwas niedriger ist, aber in einer ähnlichen Größenordnung liegt. Interessanterweise ist eine (*S*)-Konfiguration im Falle von SNAP-5114 vorteilhaft, zeigt doch die zugrunde liegende (*S*)-Nipecotinsäure [(*S*)-**12**] eine schwächere Inhibition von mGAT1–4 als das (*R*)-Enantiomer (Tab. 2, Eintrag 3 und 4, Seite 15). Auch in unserer Arbeitsgruppe wurden von SNAP-5114 abgeleitete Strukturen synthetisiert.^[89–91] Von Steffan *et al.* wurde beispielsweise eine Reihe von Pyrrolidin-2-essigsäurederivaten hergestellt, in der *rac*-**27** als mGAT4-selektiver Inhibitor identifiziert werden konnte.^[89] Die inhibitorische Potenz an mGAT4 ($pIC_{50} = 5.18$) ist zwar – verglichen mit (*S*)-SNAP-5114 – etwas niedriger, doch die Subtypen-Selektivität ist ausgeprägter ($pIC_{50} < 4$ an mGAT1–3, Tab. 5, Eintrag 7).

Erst kürzlich wurde von Damgaard *et al.* durch Screening einer käuflichen Bibliothek kleiner Moleküle und anschließender Strukturvariationen das Isatin-Derivat **25** als „mGAT4“-selektive Verbindung^a mit einem pIC_{50} -Wert von 5.20 und geringer Aktivität an den anderen Transporter-Subtypen entdeckt (Tab. 5, Eintrag 5).^[87] Für **25** wird eine nicht-kompetitive Hemmung vermutet. Das Isatin-Derivat **25** könnte eventuell als neue Leitstruktur für die Entwicklung mGAT4-selektiver Inhibitoren fungieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl für mGAT3 als auch für mGAT4 noch keine hochpotenten Inhibitoren gefunden wurden. Für mGAT4 existieren einige subtypen-selektive Verbindungen, doch besteht auch hier noch Verbesserungsbedarf v.a. bzgl. der Affinität zum Target mGAT4, insbesondere deshalb, weil dieser Transporter-Subtyp aus pharmakologischer Sicht ein sehr interessantes Target darstellt. Die physiologische Rolle des Transporters mGAT3 ist noch unklar, was auch auf das Fehlen subtypen-selektiver Verbindungen zurückgeführt werden kann. Die meisten Moleküle mit einer Affinität zu mGAT3 im einstelligen mikromolaren Bereich zeigen zu mGAT4 eine ebenfalls ähnliche Affinität.

^a Charakterisiert an den humanen GABA-Transportern (vgl. Kapitel 2.1.3.2).

3 ZIELSETZUNG

Ziel dieser medizinisch-chemischen Arbeit war es, neue potentielle GABA-Uptake-Inhibitoren zu synthetisieren, um diese an den vier murinen GABA-Transportern hinsichtlich ihrer Affinität und Subtypen-Selektivität charakterisieren zu können. Die Analyse der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR-Studien) sollte als Grundlage dienen, die Forschung auf diesem Gebiet weiter voranzubringen (vgl. Kapitel 0).

Damit in die SAR-Studien möglichst viele Verbindungen miteinbezogen werden können, sollte eine Synthesestrategie entwickelt werden, die es ermöglicht von (*RS*)-Nipecotinsäure abgeleitete Grundkörper schnell und effizient mit verschiedenen lipophilen Resten zu verknüpfen.

Eine für diesen Zweck hervorragend geeignete Reaktion stellt die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkinen (AAC) dar. Diese erstmals von A. Michael im Jahr 1893 beschriebene Reaktion^[92] führt zu substituierten 1,2,3-Triazolen,^a wobei heutzutage eine regioselektive Synthese durch entsprechende Wahl des geeigneten Katalysatorsystems möglich ist: Cu(I)-Salze (CuAAC) liefern 1,4-disubstituierte Triazole,^[93-94] wohingegen Ruthenium(II)-Komplexe (RuAAC) zu 1,5-di- bzw. 1,4,5-trisubstituierten Triazolen führen (vgl. Kapitel 4.2).^[95]

Wie bereits in Kapitel 2.2 erörtert liegt den meisten potenten GABA-Uptake-Inhibitoren die cyclische Aminosäure (*RS*)-Nipecotinsäure [(*RS*)-**12**] zugrunde. Durch *N*-Alkylierung von (*RS*)-**12** wurden über einen Linker lipophile, meist aromatische Reste eingeführt, wodurch die Potenz z.T. deutlich gesteigert werden konnte (vgl. Tab. 3, Seite 16). Für die vorliegende Arbeit sollte der Ansatz verfolgt werden, einen der Aromaten durch eine Triazol-Einheit zu ersetzen bzw. einen Triazolring in den Linker zu integrieren, um so zu neuartigen GABA-Uptake-Inhibitoren zu gelangen (Abb. 9).

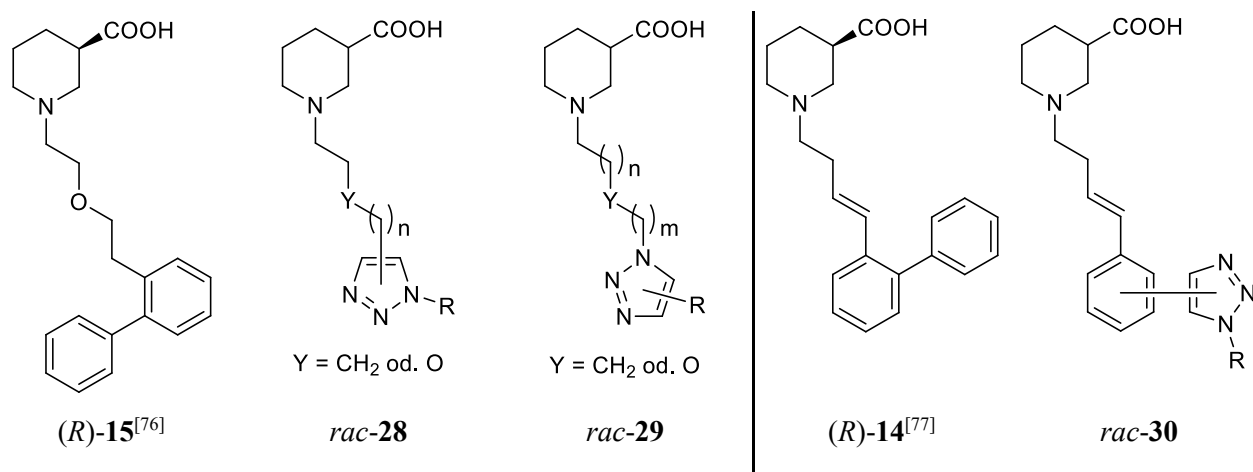


Abb. 9 Zwei bekannte GAT-Inhibitoren und davon abgeleitete mögliche Triazol-Analoga.

^a Im Folgenden werden 1,2,3-Triazole vereinfachend als Triazole bezeichnet.

Von Interesse war, wie sich der Austausch einer lipophilen Aryleinheit durch die deutlich polarere Triazoleinheit (Dipolmoment ~ 5 Debye)^[96] auf die Wechselwirkung der potentiellen Inhibitoren mit den biologischen Targets, den vier GABA-Transportproteinen, auswirkt. Triazole wurden in der medizinischen Chemie bereits erfolgreich als bioisosterer Ersatz z.B. für Peptidbindungen sowie als Linker zwischen pharmakophoren Strukturen eingesetzt.^[97] Es wurde aber auch gezeigt, dass der Triazolring selbst aktiv an der Wechselwirkung mit dem Target z.B. durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken beteiligt sein kann.^[98] So kann die polarisierte C-H-Bindung im Triazol als Wasserstoffbrückendonator,^[99] die Stickstoffe *N*-2 und *N*-3 hingegen als -akzeptoren fungieren.^[96, 100]

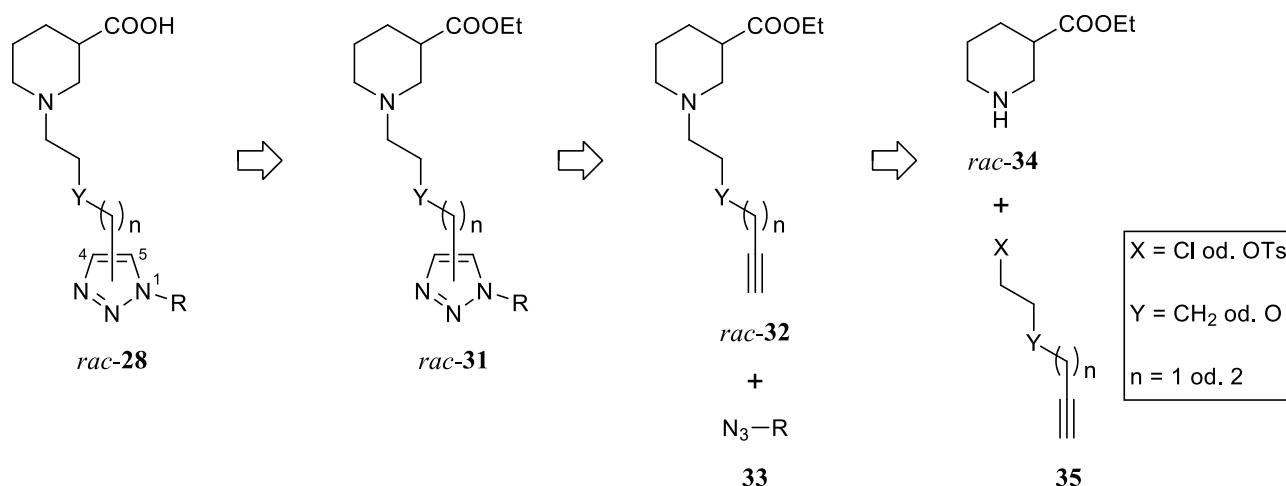
3.1 Nipecotinsäurederivate mit gesättigter Seitenkette

In den 1990er Jahren wurde von Andersen *et al.* eine Serie von Nipecotinsäurederivaten hergestellt, welche am Ende der Seitenkette unsymmetrisch substituiert waren.^[76] Ein repräsentatives und potentes Beispiel ist (*R*)-**15** (Abb. 9), welches im Rahmen dieser Dissertation zu Vergleichszwecken als Racemat *rac*-**15** (Tab. 3, Seite 16) nachsynthetisiert wurde, um eine gute Vergleichbarkeit mit den neu zu synthetisierenden Substanzen zu gewährleisten.

Mit (*R*)-**15** als Leitstruktur sollte für diese Arbeit der mit dem Spacer verknüpfte Benzol-Ring durch eine Triazol-Einheit ersetzt werden, was zu den allgemeinen Strukturen *rac*-**28** und *rac*-**29** führt (Abb. 9). Bei retrosynthetischer Betrachtung ergeben sich zwei Orientierungen des Triazol-Rings, in *rac*-**28** ist die Triazoleinheit über eine C-C-Bindung, also in *Position 4* bzw. *5*, mit dem Linker verbunden, während in *rac*-**29** die Verknüpfung über den Triazol-Stickstoff in *Position 1* erfolgt. Es sollte untersucht werden, ob die Orientierung des Triazols und die sich dadurch ändernde Richtung des Dipolmoments einen Einfluss auf die Potenz und Subtypen-Selektivität der neuen, potentiellen GABA-Uptake-Inhibitoren haben.

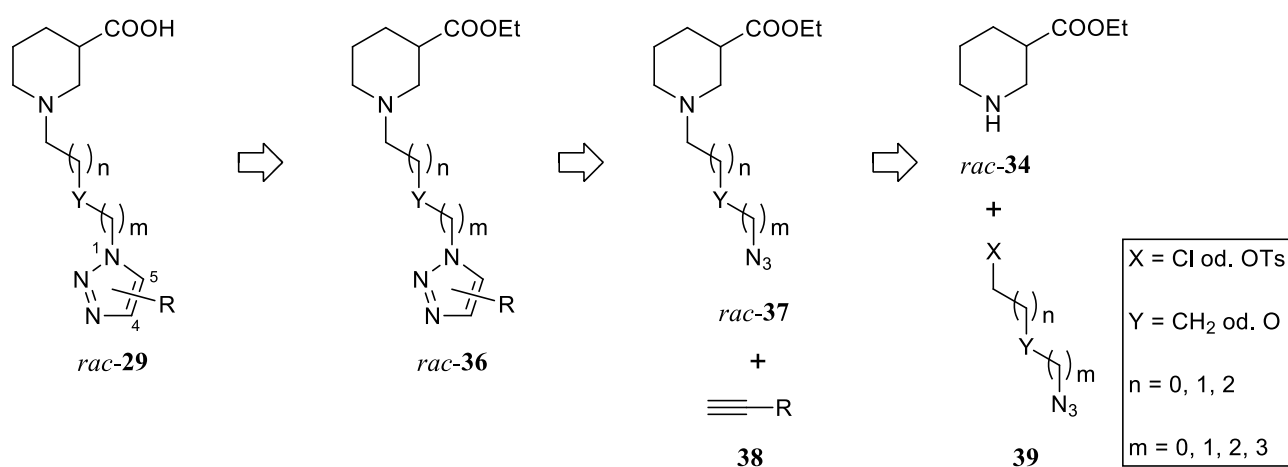
Ferner sollte der Linker zwischen der Nipecotinsäure und dem Arylrest systematisch variiert werden. Es war angedacht, Alkylketten mit zwei bis hin zu sechs C-Atomen (Abb. 9, *rac*-**28** und *rac*-**29**, $Y = CH_2$) zu verwenden und auch den Einfluss des Einbaus eines Sauerstoff-Atoms ($Y = O$) – abhängig von dessen Position in der Kette – zu ermitteln. An dieser Stelle sei angemerkt, dass kettenkürzere Analoga von *rac*-**28** bereits von E. Schaffert hergestellt wurden.^[101]

Das Hauptaugenmerk für diese Arbeit lag allerdings auf der systematischen Variation der Reste (R), um Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR) zu bestimmen. Verwendung finden sollten in Anlehnung an bekannte GAT-Inhibitoren v.a. Fragmente wie Phenyl-, Benzyl- oder Benzhydryl-Reste, die entsprechend weitere Substituenten tragen konnten, aber auch der Einfluss anderer Reste – wie bspw. der von Heterocyclen – war von Interesse.



Schema 2 Retrosynthese von *rac-28*.

Die retrosynthetischen Überlegungen zur Darstellung der Zielverbindungen *rac-28* sind in Schema 2 zu sehen. Im ersten Schritt sollte Nipecotinsäureethylester (*rac-34*) durch *N*-Alkylierung mit den Alkynylhalogeniden oder -tosylaten **35** verknüpft werden, wobei eine Etherfunktion enthaltende Alkine ($\text{Y} = \text{O}$) zuerst synthetisiert werden sollten. Als nächstes war angestrebt, die Nipecotinsäurederivate *rac-32*, welche eine terminale Alkinfunktion aufweisen, mit verschiedenen organischen Aziden **33** durch (3+2)-Cycloadditionen^a zu den Triazolen *rac-31* umzusetzen. Wie oben erwähnt erhält man unter Kupfer-Katalyse die 1,4-disubstituierten und unter Ruthenium-Katalyse die 1,5-disubstituierten Triazolderivate. Es lässt sich also durch Verwendung des entsprechenden Katalysators steuern, ob der am Triazol gebundene Rest (R) relativ gesehen in *ortho*-Position (RuAAC) bzw. *meta*-Position (CuAAC) zur Seitenkette steht. Im letzten Schritt zur Darstellung der Zielverbindungen *rac-28* war geplant, die Ethylesterfunktion in *rac-31* zu spalten.



Schema 3 Retrosynthese von *rac-29*.

^a Vergleiche Empfehlungen von IUPAC zur Nomenklatur von Cycloadditionen.

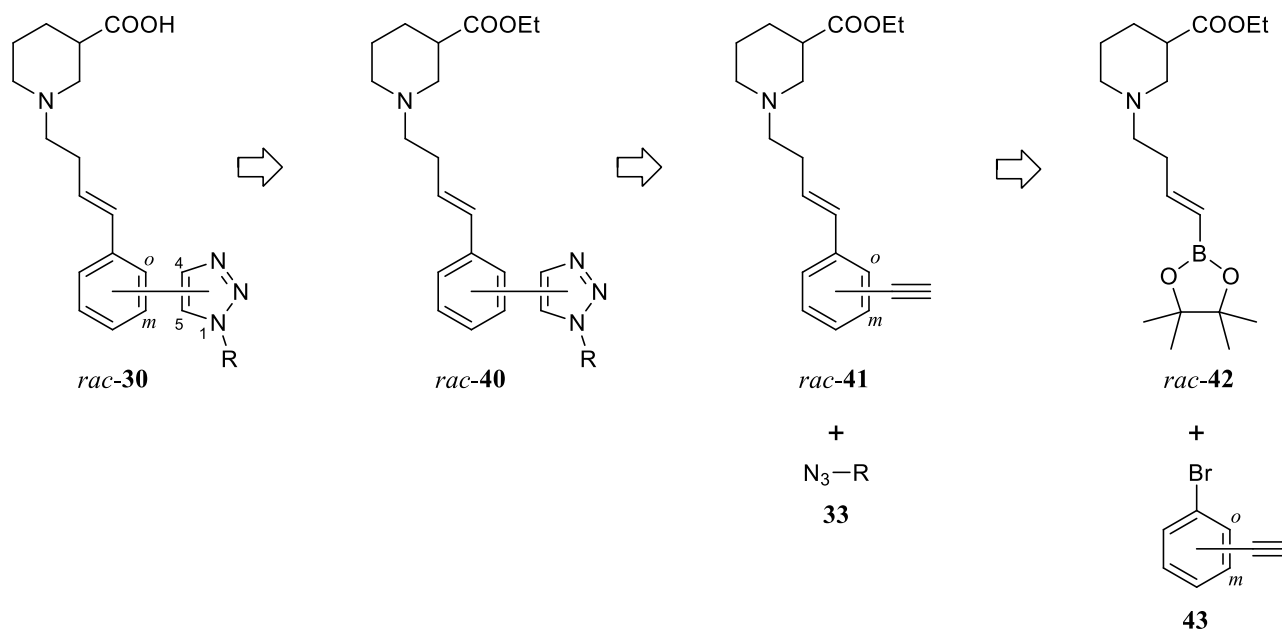
Für die Herstellung der Nipecotinsäurederivate *rac*-**29** war eine analoge Route zu der in Schema 2 gezeigten Synthese vorgesehen, mit dem Unterschied, dass diesmal die Seitenkette die Azidfunktion tragen sollte (Schema 3, *rac*-**37**). Dazu sollten zunächst die Azide **39** aufgebaut werden, um dann durch nucleophile Substitution mit Ethylnipecotat (*rac*-**34**) zu *rac*-**37** zu gelangen. Nach 1,3-dipolarer Cycloaddition der Azide *rac*-**37** mit diversen Alkinen **38** (hauptsächlich Arylacetylenderivate) sollte man die Triazole *rac*-**36** erhalten, die dann wiederum die Zielverbindungen *rac*-**29** nach Hydrolyse der Esterfunktion ergeben.

3.2 Nipecotinsäurederivate mit ungesättigter Seitenkette

Ein anderer wichtiger Teil meiner Arbeit sollte darin bestehen, mögliche weitere Bindungsstellen in größerer Entfernung zur Bindungsstelle von γ -Aminobuttersäure (**1**) bzw. (*RS*)-Nipecotinsäure [(*RS*)-**12**] zu identifizieren.

Der in unserem Arbeitskreis synthetisierte, hochpotente mGAT1-selektive Inhibitor (*R*)-**14**^[77] diente dabei als Leitsubstanz (Abb. 9, Seite 21). Die Grundstruktur mit ungesättigter Seitenkette, also die 1-(4-Phenylbut-3-en-1-yl)nipecotinsäureeinheit, sollte beibehalten werden, jedoch der terminale Phenylrest durch eine Triazolfunktion ersetzt werden, die es wiederum ermöglichen sollte, weitere Reste (R) in das Molekül einzuführen.

Dabei sollte der Triazolring nicht nur mit der *ortho*-, sondern auch der *meta*-Position des Phenylrings der Grundstruktur verknüpft werden. Durch entsprechende Wahl des Katalysators bei der Cycloaddition (CuAAC oder RuAAC) sollte zusätzlich die Option, die relative Position der Reste (R) am Triazolring gegenüber dem Phenylring der Grundstruktur zu variieren, ausgenutzt werden. Die allgemeine Formel für die Zielverbindungen *rac*-**30** ist in Abb. 9 bzw. Schema 4 gezeigt.



Schema 4 Retrosynthese von *rac-30* ausgehend von den literaturbekannten Molekülen *rac-42* und **43**.

In Schema 4 ist zudem die Retrosynthese der Zielverbindungen *rac-30* veranschaulicht. Um zu *rac-30* zu gelangen, sollten zunächst die Nipecotinsäurederivate *rac-41* durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen der literaturbekannten Verbindungen *rac-42*^[77] mit **43** aufgebaut werden. Die Ethynylphenylbromide **43** wollte ich entsprechend gängiger Literaturmethoden aus den käuflichen Edukten 1-Brom-2-iodbenzol bzw. 1-Brom-3-iodbenzol und trimethylsilyl-geschütztem Acetylen in einer Sonogashira-Reaktion mit abschließender Entschützung herstellen.^[102-103]

Mit den Ausgangssubstanzen *rac-41* sollten sich effizient und flexibel verschiedene Reste (R) durch Cycloaddition mit den entsprechenden Aziden **33** (s.o.) einführen lassen. Bei den so hergestellten Triazolenderivaten *rac-40* müsste in einem letzten Schritt lediglich noch die Ethylesterfunktion hydrolisiert werden, um die freien Aminosäuren *rac-30* zu erhalten.

4 ALLGEMEINER TEIL

4.1 Herstellung der Ausgangsverbindungen

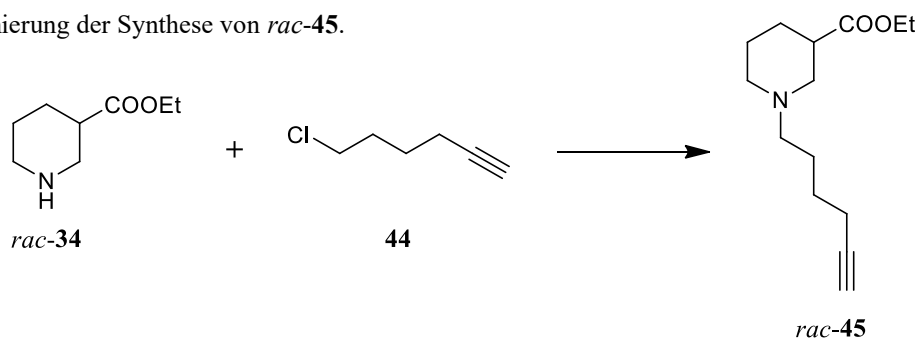
4.1.1 Synthese der Nipecotinsäure-Grundkörper mit Alkinfunktion

Als Ausgangsverbindungen für die Azid-Alkin-Cycloaddition sollten u.a. Nipecotinsäurederivate hergestellt werden, die in der Seitenkette eine endständige C-C-Dreifachbindung aufweisen sollten (*rac*-**32**, Schema 2, Seite 23). Die Darstellung der Nipecotinsäurederivate mit Alkynyl-Seitenkette ist unter Kapitel 4.1.1.1 und mit Alkinyloxyalkyl-Seitenkette unter Kapitel 4.1.1.2 beschrieben.

4.1.1.1 Alkynyl-Seitenkette

Die Nipecotinsäurederivate mit aliphatischem Spacer und einer terminalen Alkinfunktion können in einem Schritt durch *N*-Alkylierung von Nipecotinsäureethylester (*rac*-**34**) mit den entsprechenden Alkynylhalogeniden hergestellt werden. Für meine Arbeit sollte die Verbindung 1-(5-Hexin-1-yl)nipecotinsäureethylester (*rac*-**45**) synthetisiert werden. Kettenkürzere Analoga hatte bereits E. Schaffert im Rahmen ihrer Dissertation hergestellt und auf ihre biologische Aktivität getestet.^[10]

Tab. 6 Optimierung der Synthese von *rac*-**45**.



Eintrag	Chlorid (Äquiv.)	Zusatz (Äquiv.)	Base (Äquiv.)	LM	Temp.	Zeit	Ausbeute
1	1.0	KI (0.2)	K ₂ CO ₃ (2.0)	CH ₃ CN	RT	12 h	13%
2	1.0	KI (0.2)	K ₂ CO ₃ (2.0)	CH ₃ CN	RT	18 h	18%
3	0.67	NaI (0.2)	Na ₂ CO ₃ (2.0)	Aceton	RT	24 h	16%
4	1.5	NaI (0.4)	Na ₂ CO ₃ (2.5)	Aceton	Reflux	16 h	70%
5	1.0	NaI (0.4)	Na ₂ CO ₃ (2.5)	Aceton	Reflux	24 h	80%

Allg. Angaben zur Tab.: Das Edukt (mit der kleinsten Stoffmenge) wurde in einer Konzentration von $c = 0.35$ M eingesetzt. Nach der angegebenen Reaktionszeit wurden H₂O_{dest.} und CH₂Cl₂ zugesetzt, die Phasen getrennt und nochmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die angegebenen Ausbeuten wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhalten.

In Tab. 6 sind die Versuche zur Darstellung der literaturunbekannten Verbindung *rac*-**45** aus Nipicotinsäureethylester (*rac*-**34**) und 6-Chlor-1-hexin **44** aufgelistet.

Zunächst wurde eine Methode, die von E. Schaffert für die Synthese der kettenkürzeren Analoga von *rac*-**45** beschrieben wurde, verwendet.^[101] Dabei wurde *rac*-**34** mit dem Alkinychlorid **44** in Gegenwart von Kaliumiodid und -carbonat in Acetonitril bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden erhielt ich 13% des gewünschten Produkts *rac*-**45** (Tab. 6, Eintrag 1). Eine Wiederholung des Versuchs mit verlängerter Laufzeit (18 Stunden) ergab eine minimal bessere Umsetzung von 18% (Tab. 6, Eintrag 2).

Für die weiteren Versuche zur Herstellung von *rac*-**45** aus *rac*-**34** und **44** setzte ich Natriumiodid und -carbonat sowie Aceton als Lösungsmittel ein. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei RT wurde das Produkt *rac*-**45** mit lediglich 16% erhalten (Tab. 6, Eintrag 3).

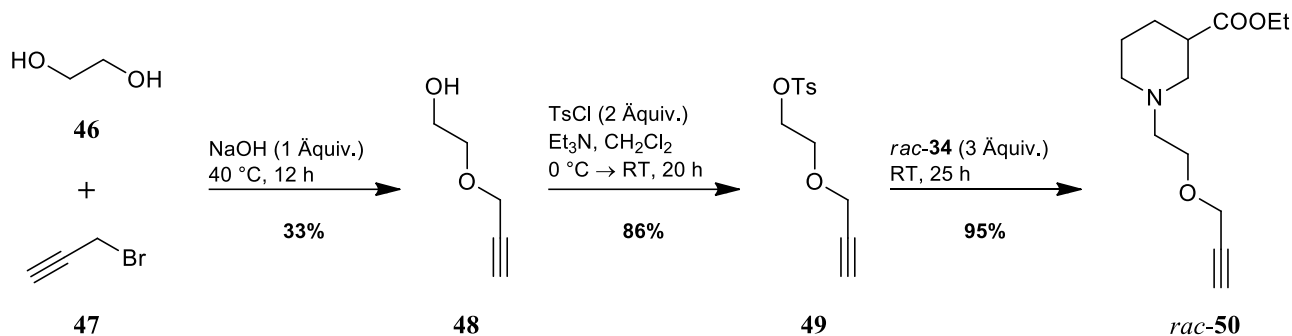
Als nächstes wurde unter Beibehaltung der obigen Bedingungen die Reaktionstemperatur erhöht (Refluxbedingungen). Die nucleophile Substitution lieferte nun gute Ausbeuten, wobei das Alkinychlorid **44** nicht zwangsläufig im Überschuss eingesetzt werden muss (Tab. 6, Eintrag 4, Ausbeute 70%), sondern die Reaktion am besten bis zur vollständigen Umsetzung der Edukte laufen sollte (Tab. 6, Eintrag 5, Ausbeute 80%).

4.1.1.2 Alkinyloxyalkyl-Seitenkette

Wie in der Zielsetzung erwähnt mussten für die Nipicotinsäure-Grundkörper *rac*-**32**, die eine Etherbrücke in der Seitenkette aufweisen, zuerst die entsprechenden Vorstufen aufgebaut werden. Es sollten Proparyl- bzw. Homopropargyletherderivate synthetisiert werden, die dann durch *N*-Alkylierung des Nipicotinsäureethylesters die Grundkörper mit Alkinyloxyalkyl-Seitenkette liefern sollten (Schema 2, Seite 23).

Propargyletherderivate:

Die Herstellung des Nipicotinsäure-Grundkörpers *rac*-**50** mit Propargylether-Partialstruktur erfolgte in drei Schritten (Schema 5). Die ersten beiden Schritte, die Synthese der literaturbekannten Verbindungen **48** und **49**, wurden nach einer Vorschrift von Mayer *et al.* durchgeführt.^[104]



Schema 5 Synthese der Grundstruktur *rac*-50.

Das Propargyletherderivat **48** wurde durch Veretherung von Propargylbromid **47** mit Glycol **46** und Natriumhydroxid als Base entsprechend der Vorschrift erhalten. Die geringe Ausbeute von 33% (Lit. 30%)^[104] ist auf eine Zweifachveretherung des Glykols zurückzuführen, wird in diesem Fall jedoch in Kauf genommen, weil die Reaktion gut zu handhaben ist und die Edukte günstig zu beziehen sind. Außerdem lässt sich das Nebenprodukt leicht abtrennen.

Für die Tosylierung von 2-(Prop-2-yn-1-yloxy)ethanol (**48**) wurde nicht wie bei Mayer *et al.* Pyridin als Lösungsmittel verwendet, sondern das bei uns im Arbeitskreis für Tosylierungen etablierte Solvens Dichlormethan (CH_2Cl_2) mit Triethylamin (Et_3N) als Hilfsbase (Ausbeute 86%).

Für den abschließenden Schritt, die Darstellung der literaturunbekannten Substanz *rac*-**50** durch nucleophile Substitution, wurde das Tosylat **49** mit einem dreifachen Überschuss Ethylnipecotat (*rac*-**34**) versetzt und bei Raumtemperatur (RT) bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Das sekundäre Amin *rac*-**34** fungiert hierbei nicht nur als Edukt, sondern auch als Solvens und Base. Vorteilhaft an dieser Methode ist die einfache Aufreinigung durch Filtration über eine kurze Kieselgel-Säule mit Ether (Et_2O), wodurch sehr gute Ausbeuten erzielt werden können (hier 95%).

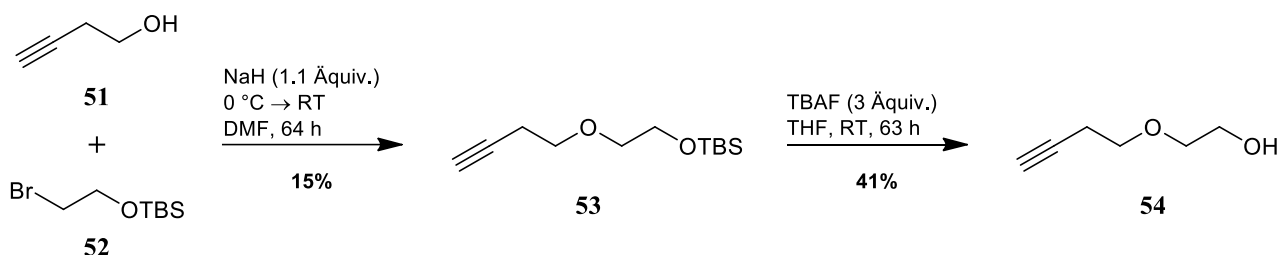
Homopropargyletherderivate:

Homopropargylether sind deutlich schwieriger zu synthetisieren als Propargylether, da Vorstufen wie bspw. Homopropargylbromid weniger reaktiv gegenüber Nucleophilen als die kettenkürzeren Propargylderivate sind und in Gegenwart (starker) Basen wie bei der Williamsonschen Ethersynthese zur Eliminierung neigen. Dies erklärt unter anderem, warum nur sehr wenige Publikationen zu diesem Thema vorliegen.

Von Guédin-Vuong *et al.* wurde beispielsweise ein verhältnismäßig aufwändiges Verfahren entwickelt, bei dem Propargylbromid **47** und 1,3-Dioxalan in Gegenwart von elementarem Aluminium zu 2-(But-3-in-1-yloxy)ethanol (**54**) umgesetzt werden.^[105] Eine andere Gruppe um

Leese *et al.* erhielt **54** in Spuren als Nebenprodukt bei der Synthese von But-3-in-1-ol **51** aus Oxiran und Natriumacetylid.^[106]

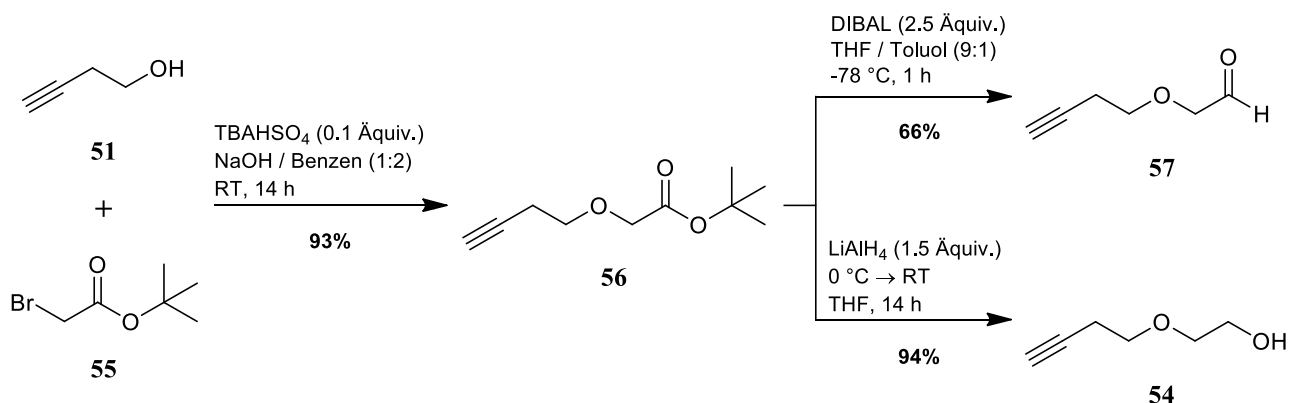
Auf der Suche nach einer besseren und komfortableren Methode zur Herstellung von Homopropargylethern wurde anfangs versucht, die wichtige Zwischenstufe 2-(3-Butinyloxy)ethanol (**54**) in einer klassischen Williamsonschen Ethersynthese aus **51** und **52** mit Natriumhydrid (NaH) zur Generierung des Alkoholats und anschließender Entschützung herzustellen (Schema 6).



Schema 6 Synthese von **54** durch *O*-Alkylierung und anschließender Entschützung.

Dazu wurde die Alkoholfunktion von 2-Bromethanol zunächst nach einer Literaturvorschrift^[107] mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-Gruppe geschützt, was zu **52** führte. (Ausbeute 89%). Im nächsten Schritt habe ich dann das Bromid **52** mit dem Alkohol **51** und NaH als Base zum Homopropargylether **53** umgesetzt, der nach Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit TBAF den freien Alkohol **54** lieferte.

Die in Schema 6 dargestellte Syntheseroute konnte keine befriedigenden Ausbeuten liefern. Besonders der erste Schritt, die Veretherung mit der starken Base NaH, führte zu Nebenreaktionen, weshalb **53** nach entsprechender Aufreinigung mit maximal 15% Ausbeute erhalten werden konnte.



Schema 7 Neues Syntheschema zur Herstellung von *rac*-**58**.

Es wurde ein neues Syntheschema (Schema 7) entwickelt, in welchem der Schlüsselschritt, die Synthese des Homopropargylethers **56**, in einer phasentransfer-katalysierten Reaktion erfolgte. Von Burke *et al.* wurde die Reaktion 1994 publiziert, allerdings finden sich weder experimentelle Bedingungen für die PTC noch analytische Daten für **56** in der Veröffentlichung.^[108]

Durch *O*-Alkylierung von But-3-in-1-ol (**51**) mit dem Bromessigsäureester **55** und dem quartären Ammoniumsalz Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (TBAHSO₄) als Phasentransfer-Katalysator erhielt ich das Homopropargyletherderivat **56** nahezu quantitativ (93% isolierte Ausbeute). Das zweiphasige System bei der PTC bestand dabei aus konz. Natronlauge (NaOH_{aq.} 40%) und Benzol, wobei ich in weiteren Experimenten beobachten konnte, dass ein Austausch des toxischen Benzols durch andere aprotische LM nicht toleriert wird. Außerdem wurde versucht, die in Schema 6 (Seite 30) dargestellte *O*-Alkylierung von **51** mit dem TBS-geschützten 2-Bromethanol (**52**) ebenfalls unter PTC-Bedingungen durchzuführen. Die Ausbeuten waren sehr niedrig, da es vermutlich zu einer β -Eliminierung bei **52** kam, was so auch in der Literatur beschrieben ist.^[109]

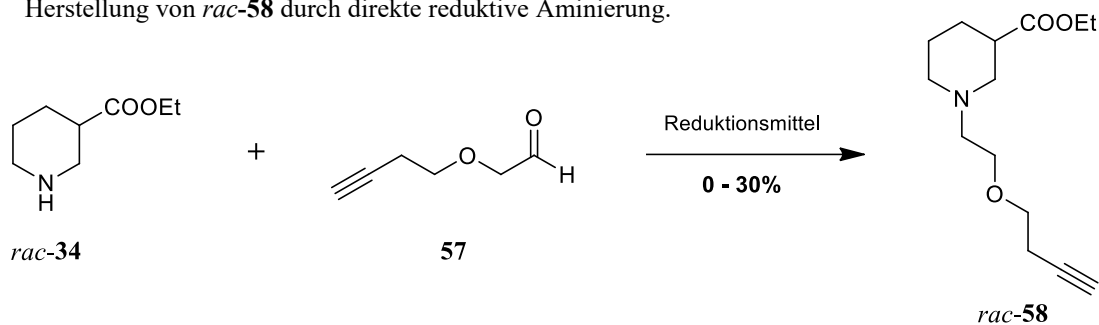
Von der Zwischenstufe **56** ausgehend wurden zwei verschiedene Wege ausprobiert, um zum Nipicotinsäure-Grundkörper *rac*-**58** zu gelangen (Schema 7).

Zum einen die Reduktion des *tert*-Butylesters **56** zum Alkohol **54** mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄), anschließender Tosylierung und *N*-Alkylierung von *rac*-**34** (Schema 8, Seite 33).

Zum anderen die Reduktion zum literaturunbekannten Aldehyd **57** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL),^[110] welcher dann durch direkte reduktive Aminierung mit Ethylnipicotat (*rac*-**34**) in nur einem weiteren Schritt in den Grundkörper *rac*-**58** überführt werden sollte (Tab. 7, Seite 32).

Eintrag 1 von Tab. 7 beschreibt die Umsetzung von *rac*-**34** und **57** zum Nipicotinsäure-Grundkörper *rac*-**58** mit Ammoniumformiat als Reduktionsmittel. Diese Leuckert-Wallach-Reaktion führte ich analog einer Vorschrift von O’Conner *et al.* durch, in der das bei der Bildung des Iminiums entstehende Wasser durch azeotrope Destillation (refluxierendes Toluol) aus dem Gleichgewicht entfernt werden sollte.^[111] Der flüchtige Aldehyd **57** verdampfte bei den relativ hohen Temperaturen vermutlich aus dem Reaktionsansatz, bevor sich das Iminium-Intermediat bilden konnte, sodass das eigentlich als Reduktionsmittel eingesetzte Formiat unter Amid-Bildung nahezu quantitativ zum *N*-Formylnipicotinsäureethylester abreagierte.

Für die weiteren Versuche wurden verschiedene Borhydride für die reduktive Aminierung von **57** mit *rac*-**34** verwendet (Tab. 7, Eintrag 2–6). Für die oben beschriebene Reaktion unter Verwendung von Natriumborhydrid (NaBH₄) als Reduktionsmittel und Essigsäure als Katalysator wurde das gewünschte Produkt *rac*-**58** mit 27% Ausbeute erhalten (Tab. 7, Eintrag 2).

Tab. 7 Herstellung von *rac*-**58** durch direkte reduktive Aminierung.

Eintrag	<i>rac</i> - 34 (Äquiv.)	Reduktionsmittel (Äquiv.)	Sonstiges	LM	Temp.	Zeit	<i>rac</i> - 58
1	1.2	NH ₄ HCOO (1.2)	Azeotrope Destillation	Toluol	Reflux	1.5 h	0% ^a
2	3.0	NaBH ₄ (2.0)	HOAc (0.05 Äquiv.)	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	16 h	27%
3	1.0	NaBH(OAc) ₃ (1.4)	HOAc (1.0 Äquiv.)	THF	RT	15 h	13%
4	3.0	NaBH(OAc) ₃ (1.5)	–	CH ₂ Cl ₂	RT	17 h	22%
5	3.0	NaBH(OAc) ₃ (1.5)	–	THF	RT	17 h	29%
6	2.0	NaBH ₃ CN (1.1)	Molsieb (4 Å)	MeOH	0 °C → RT	13 h	30%

Allg. Angaben zur Tab.: Der Aldehyd **57** (1 Äquiv.) wurde in einer Konzentration von $c = 0.07$ M (Eintrag 1) bzw. $c \sim 0.2$ M (Eintrag 2–6) eingesetzt. Bei den angegebenen Ausbeuten handelt es sich um isolierte Ausbeuten.

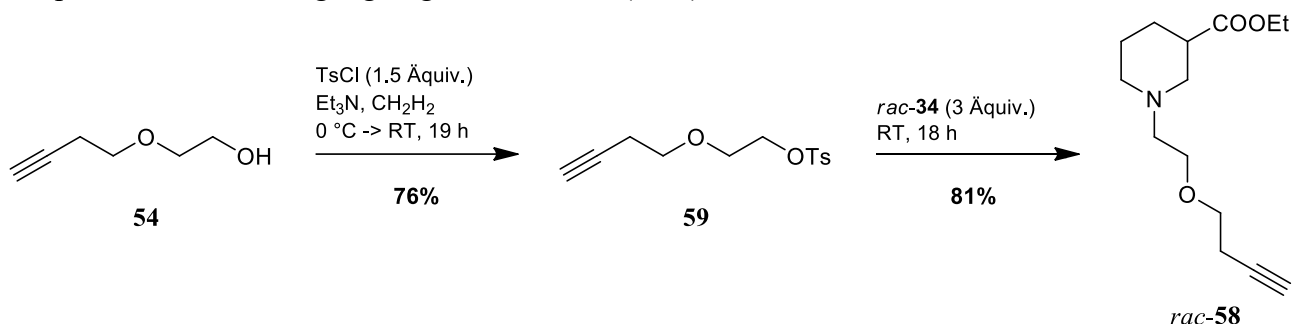
^a Isoliert wurde quantitativ das Nebenprodukt *N*-Formylnipecotinsäureethylester.

Wird für dieselbe Reaktion das Borhydrid NaBH(OAc)₃ als Reduktionsmittel eingesetzt, erhielt ich bei leichter Variation der Reaktionsbedingungen Ausbeuten für *rac*-**58** zwischen 13% und maximal 29% (Tab. 7, Eintrag 3–5).

Die höchste Ausbeute (30%) an *rac*-**58** durch reduktive Aminierung von **57** mit *rac*-**34** wurde erzielt, wenn NaBH₃CN als Reduktionsmittel und Molsieb (4 Å) zum Abfangen des bei der Kondensation entstehenden Wassers in Methanol als Lösungsmittel eingesetzt wurden (Tab. 7, Eintrag 6). Die nicht zufriedenstellenden Ausbeuten waren ein Grund, die Toxizität von NaBH₃CN sowie eine potentielle Verunreinigung des Produkts durch Cyanidionen o.ä.^[112-113] weitere Gründe, weshalb die Synthese von *rac*-**58** durch reduktive Aminierung nicht mehr weiter verfolgt wurde.

In Schema 8 ist ein alternativer Syntheseweg zum Grundkörper *rac*-**58** abgebildet. Analog zu der oben beschriebenen Synthese der Propargyletherderivate sollte der Alkohol **54**, der durch Reduktion des *tert*-Butylester **56** mit LiAlH₄ erhalten wurde (Schema 7), zuerst mit Tosylchlorid in Gegenwart von Et₃N in das Tosylat **59** überführt werden. Nach einer Reaktionszeit von 19 Stunden bei RT und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte ich **59** mit einer Ausbeute von 76% erhalten.

Das Tosylat **59** wurde mit einem Überschuss Ethylnipecotat (*rac*-**34**, 3 Äquiv.), das nicht nur als Edukt, sondern auch als Hilfsbasse und Solvens diente (s.o.), versetzt und über Nacht (18 h) bei Raumtemperatur gerührt. Die S_N2-Reaktion lieferte das Nipecotinsäurederivat *rac*-**58** nach entsprechender Aufreinigung in guter Ausbeute (81%).



Schema 8 Synthese des Nipecotinsäure-Grundkörpers *rac*-**58** ausgehend vom Alkohol **54**.

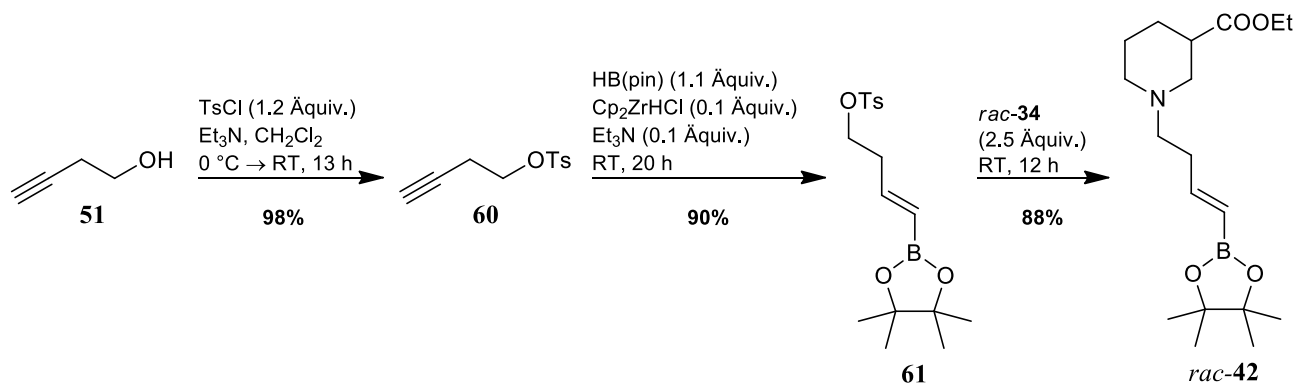
Vergleicht man die beiden entwickelten Syntheserouten, so wird deutlich, dass der Weg über die Reduktion des Esters **56** zum Aldehyd **57** gefolgt von der direkten reduktiven Aminierung mit *rac*-**34** zwar einen Schritt kürzer ist, aber mit deutlichen Nachteilen wie z.B. aufwendiger, kostenintensiver Reaktionsführung und niedrigen Ausbeuten behaftet ist. Die in Schema 8 beschriebene Syntheseroute weist eine sehr passable Gesamtausbeute auf, weshalb für die weitere Herstellung des Grundkörpers *rac*-**58** diese Variante bevorzugt wurde.

4.1.1.3 Ethinylphenylbutenyl-Seitenkette

Als weiterer wichtiger Teil meiner Arbeit sollten in Anlehnung an die von M. Petrera synthetisierten Substanzen auch Nipecotinsäurederivate mit ungesättigter Seitenkette und terminaler Triazolyphenyleinheit synthetisiert werden.

Der Aufbau der Heterobiaryleinheit sollte dabei ausgehend von den Grundkörpern der allgemeinen Struktur *rac*-**41** – bestehend aus Nipecotinsäureethylester, Spacer und einem in *ortho*- oder *meta*-Position acetylierten Phenylrest – erfolgen (vgl. Schema 4, Seite 25).

Für die Herstellung der für die Cycloadditionsreaktionen erforderlichen Alkinderivate *rac*-**69** und *rac*-**70** (Schema 11, Seite 36) wurden verschiedene Wege untersucht. In allen Fällen diente der Boronsäureester *rac*-**42**, der nach einer von M. Petrera im Arbeitskreis ausgearbeiteten Syntheseroute^[77] hergestellt wurde (Schema 9), als Zwischenstufe.

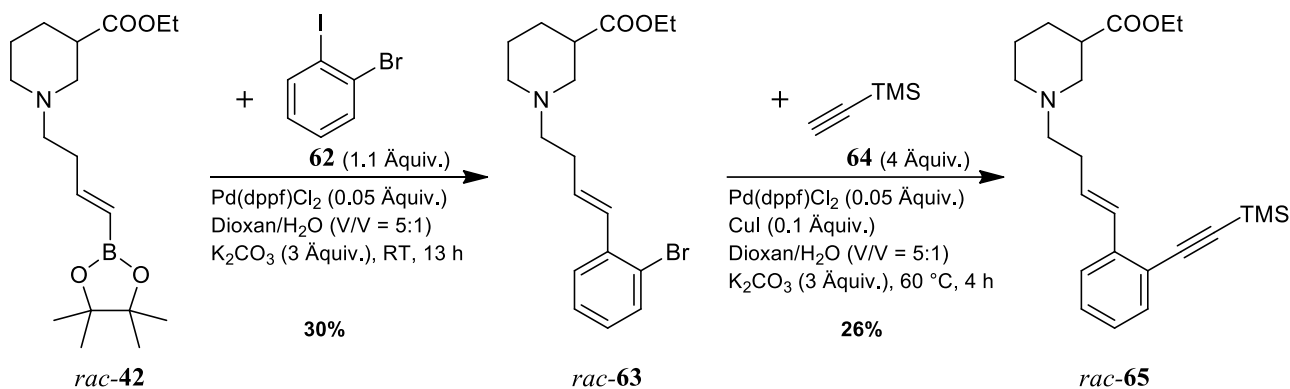


Schema 9 Darstellung von *rac*-**42** nach einer Vorschrift von Petrera *et al.*^[77]

Die Bildung des Tosylats **60** durch Reaktion von 3-Butin-1-ol (**51**) mit 1.2 Äquivalenten Tosylchlorid in Gegenwart von Et₃N erfolgte fast quantitativ. Die Reduktion der Alkinfunktion von **60** wurde mit Pinakolboran (1.1 Äquiv.) und 0.1 Äquivalenten Schwartz-Reagenz [Bis(cyclopentadienyl)zirkoniumchlorhydrid] als Katalysator durchgeführt und lieferte nach Aufreinigung den (*E*)-konfigurierten Alkenylboronsäureester **61** mit 90% Ausbeute. Im letzten Schritt wurde **61** mit Nipecotinsäureethylester *rac*-**34** in einer S_N2-Reaktion nach der bereits unter Kapitel 4.1.1.2 beschriebenen Methode zu *rac*-**42** umgesetzt. Die Ausbeute lag bei sehr guten 88%.

Die Synthese der Grundkörper *rac*-**41** (Schema 4, Seite 25) wurde anfangs nicht wie ursprünglich geplant durch Kupplung von *rac*-**42** mit den Ethinylphenylbromiden **43** versucht (Schema 4, Seite 25), sondern es wurde eine lineare Synthesestrategie mit sequenzieller Suzuki-Miyaura- und Sonogashira-Kupplung verfolgt (Schema 10).

Der erste Schritt, die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung des Pinakolboronats *rac*-**42** mit 1-Brom-2-iodbenzol **62**, war bereits von Petrera *et al.* durchgeführt worden. Für die Herstellung von *rac*-**63** durch Suzuki-Miyaura-Kupplung wurde deshalb nach den bekannten Bedingungen vorgegangen.^[77]



Schema 10 Lineare Synthese von *rac*-**65** durch sequenzielle Suzuki-Miyaura- und Sonogashira-Kupplung.

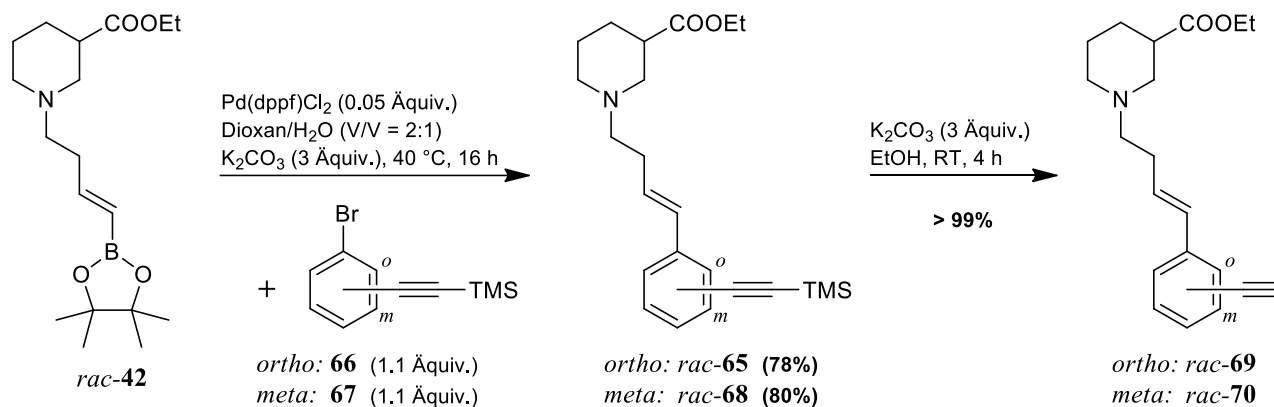
So wurde als Katalysator 5%-mol des Pd(II)-Komplexes Pd(dppf)Cl₂ verwendet, der sich durch eine hohe thermische Stabilität und gute Kupplungsergebnisse auszeichnet. Die hohe Reaktionsrate und Selektivität ist dabei auf den Bis(diphenylphosphino)ferrocen-Liganden (dppf) zurückzuführen, der als zweizähniger Ligand das Palladium in einem optimalen Winkel komplexiert.^[114-115] Wie in der Originalvorschrift wurden für die Suzuki-Miyaura-Reaktion drei Äquivalente Kaliumcarbonat als Base und ein Dioxan-Wasser-Gemisch als Lösungsmittel eingesetzt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur (RT) über Nacht laufen gelassen. Dabei konnte die Entstehung von nicht unerheblichen Mengen an Nebenprodukten detektiert werden. So kam es vermutlich neben einer Deboronierung des Edukts *rac*-**42** auch zur zweifachen Kupplung^a von *rac*-**42** an 1-Brom-2-iodbenzol **62**, weshalb das gewünschte Produkt *rac*-**63** mit nur 30% Ausbeute (Lit.: 78%)^[77] erhalten werden konnte.

Für den nächsten Schritt, die Sonogashira-Reaktion von *rac*-**63** mit Trimethylsilylacetylen **64**, wurden die Reaktionsbedingungen aus der vorangegangenen Suzuki-Miyaura-Kupplung beibehalten und zusätzlich der für die Sonogashira-Kupplung verwendete Co-Katalysator Kupfer(I)-iodid (CuI 10%-mol) zugesetzt.^[116] In einer Reihe analoger Versuche wurde unter den obigen Bedingungen die Reaktionstemperatur variiert. Sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 40 °C konnte keine nennenswerte Umsetzung beobachtet werden, erst bei Erhöhung der Temperatur auf 60 °C fand die Kreuzkupplung zwischen dem Arylbromid *rac*-**63** und dem TMS-geschützten Acetylen **64** statt. Die Ausbeute für die vorher noch nicht in der Literatur beschriebene Substanz *rac*-**65** war gering (26%), was vermutlich der Flüchtigkeit von **64** bei erhöhten Temperaturen geschuldet ist.

Die Ausbeuten für die in Schema 10 gezeigte lineare Syntheseroute hätten sicherlich optimiert werden können, doch es wurde entschieden, auf die ursprünglich angedachte Synthesestrategie zurückzukommen, bei der die literaturbekannten Bromphenylacetylderivate **43** in einer Suzuki-Miyaura-Reaktion mit *rac*-**42** gekuppelt werden sollten (Schema 4, Seite 25).

^a Das zweifach gekuppelte Nebenprodukt konnte isoliert und die Struktur aufgeklärt werden.

Als vorteilhaft bei der Umkehr der beiden Pd-katalysierten Reaktionen erschien die Tatsache, dass Sonogashira-Kupplungen mit Aryliodiden erwiesenermaßen besser funktionieren als mit Arylbromiden (vgl. Kupplung von *rac*-**63** mit **64**, Schema 10).^[117] Für die Suzuki-Miyaura-Kupplung hingegen ist bekannt, dass auch mit Arylbromiden sehr gute Ausbeuten bei verhältnismäßig milden Reaktionsbedingungen erzielt werden können.



Schema 11 Alternativer Syntheseweg zu den Grundkörpern *rac*-**69** und *rac*-**70**.

Die für die Kupplungsreaktion erforderlichen Ethynylphenylderivate **66** und **67** ließen sich nach in der Literatur zu findenden Vorschriften in sehr guten Ausbeuten aus 1-Brom-2-iodbenzol bzw. 1-Brom-3-iodbenzol und TMS-geschütztem Acetylen in Sonogashira-Reaktionen aufbauen.^[102-103]

Für die anschließende Suzuki-Miyaura-Kupplung wurden wieder die oben beschriebenen, bei uns im Arbeitskreis erprobten Bedingungen gewählt. Lediglich den Wasseranteil im LM-Gemisch und die Reaktionstemperatur habe ich leicht erhöht. Die Kreuzkupplung von *rac*-**42** mit dem Arylbromid **66** lieferte *rac*-**65** in 78% Ausbeute, mit dem Arylbromid **67** als Kupplungspartner konnte *rac*-**68** mit 80% Ausbeute erhalten werden. Die noch trimethylsilyl-geschützten Alkinderivate *rac*-**65** und *rac*-**68** wurden anschließend mit K₂CO₃ (3 Äquiv.) in Ethanol bei RT entschützt und so die freien Alkin-Grundkörper *rac*-**69** und *rac*-**70** ohne weitere Aufreinigung nahezu quantitativ erhalten.

Für die in Schema 11 abgebildete Suzuki-Miyaura-Kupplung von *rac*-**42** mit **66** bzw. **67**, die reproduzierbar gute Ausbeuten um die 80% lieferte, konnte sowohl für die Herstellung von *rac*-**65** als auch für *rac*-**68** bei allen Ansätzen die Bildung eines Nebenprodukts mittels dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle beobachtet werden. Für die Kreuzkupplung von *rac*-**42** und **66** wurde das entstandene Nebenprodukt isoliert und dafür die Struktur *rac*-**71** bestimmt (Abb. 10).

Wie aus der Struktur von *rac*-**71** hervorgeht, muss es unter den Reaktionsbedingungen der Suzuki-Miyaura-Kupplung partiell zu einer Abspaltung der TMS-Schutzgruppe des gewünschten Produkts *rac*-**65** gekommen sein. Das so gebildete freie Alkin *rac*-**69** muss in einer Kupfer-freien „Sonogashira“-Reaktion^a mit überschüssigem Edukt **66** zum Nebenprodukt *rac*-**71** weiterreagiert haben.^[119] Da das Nebenprodukt *rac*-**71** nur in geringem Umfang (< 5%) gebildet wurde und relativ gut abzutrennen war, wurde auf eine weitere Optimierung der Reaktion verzichtet.

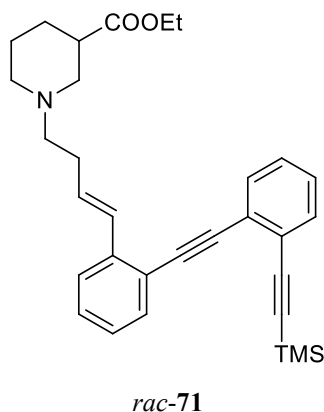


Abb. 10 Nebenprodukt *rac*-**71** bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung von *rac*-**42** mit **66**.

Die in Schema 11 skizzierte Syntheseroute ermöglicht es, die in *ortho*- bzw. *meta*-Position mit einer Alkinfunktion substituierten Phenylbutenylnipecotinsäureester (*rac*-**69** bzw. *rac*-**70**) in guten Ausbeuten herzustellen und wurde deshalb als Methode der Wahl im weiteren Verlauf für diese Arbeit verwendet.

^a In der Literatur wird je nach Reaktionsbedingungen auch von Heck-Alkinylierung gesprochen.^[118]

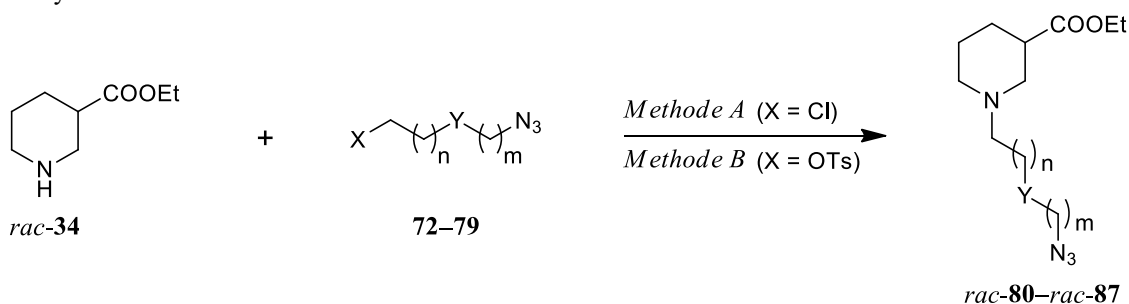
4.1.2 Synthese der Nipecotinsäure-Grundkörper mit Azidfunktion

In der Zielsetzung war bereits skizziert worden, dass der Einbau der Biaryleinheit aus Phenyl- und Triazolring invertiert werden sollte, womit der Triazolring direkt über *N-1* mit dem Linker und damit der Nipecotinsäureeinheit verknüpft wird.

Wie aus den retrosynthetischen Überlegungen (Schema 3, Seite 23) hervorgeht, werden für die Synthese der Zielverbindungen *rac*-**29** mit über *N-1* an den Spacer gebundenen Triazoleinheit die Nipecotinsäure-Grundkörper der allgemeinen Struktur *rac*-**37**, welche in der Seitenkette terminal eine Azidfunktion tragen, benötigt.

Da auch der Einfluss der Spacerlänge (2–6 Atome) untersucht werden sollte, wurden insgesamt acht verschiedene mit einer Azidfunktion substituierte Alkylierungsreagenzien **72–79** synthetisiert, die zur *N*-Alkylierung des Nipecotinsäureethylesters *rac*-**34** verwendet werden und so die eine Azidfunktion aufweisenden Grundkörper *rac*-**80–rac**-**87** ergeben sollten (Tab. 8).

Tab. 8 Synthese Grundbausteine mit Azidfunktion *rac*-**80–rac**-**87**.



Eintrag	Edukt					Methode	Produkt	
	Nr.	X	n	m	Y		Nr.	Ausbeute ^d
1	72	OTs	0	0	CH ₂	<i>B</i> ^b	<i>rac</i> - 80	99%
2	73	Cl	0	1	CH ₂	<i>A</i> ^a	<i>rac</i> - 81	81%
3	74	Cl	1	1	CH ₂	<i>A</i> ^a	<i>rac</i> - 82	83%
4	75	OTs	1	2	CH ₂	<i>B</i> ^b	<i>rac</i> - 83	99%
5	76	OTs	1	2	O	<i>B</i> ^b	<i>rac</i> - 84	99%
6	77	OTs	1	3	CH ₂	<i>B</i> ^b	<i>rac</i> - 85 ^c	89%
7	78	OTs	1	3	O	<i>B</i> ^b	<i>rac</i> - 86	98%
8	79	Cl	2	2	O	<i>A</i> ^a	<i>rac</i> - 87	83%

^a Methode A: *rac*-**34** (1.5 Äquiv.), NaI (0.4 Äquiv.), Na₂CO₃ (2.5 Äquiv.), Aceton, Reflux, 42–68 h.

^b Methode B: *rac*-**34** (3 Äquiv.), RT, 16 h.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding

^d Es handelt sich um isolierte Ausbeuten.

Für die in Tab. 8 dargestellten nucleophilen Substitutionsreaktionen wurde entsprechend der Abgangsgruppe der Alkylierungsreagenzien **72–79** eine von zwei bewährten Synthesevorschriften (vgl. Kapitel 4.1.1) gewählt: Chloride wurden nach *Methode A*, Tosylate nach *Methode B* umgesetzt.

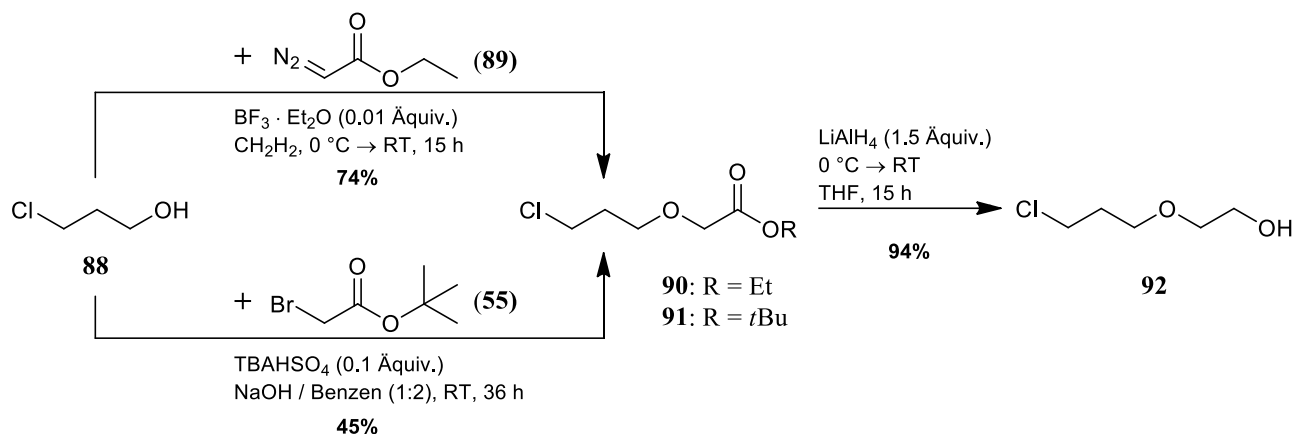
Entsprechend *Methode A* wurden die Chloride **73**, **74** und **79** in Aceton gelöst ($c = 0.35 \text{ M}$), ein leichter Überschuss Ethylnipecotat *rac*-**34** (1.5 Äquiv.) sowie Natriumiodid und –carbonat zugesetzt und der Ansatz zum Rückfluss erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die Nipecotinsäure-Grundkörper *rac*-**81**, *rac*-**82** und *rac*-**87** in guten Ausbeuten, über 80%, erhalten werden (Tab. 8, Eintrag 2, 3 bzw. 8).

Die Herstellung der *N*-substituierten Nipecotinsäurederivate *rac*-**80** und *rac*-**83–rac**-**86** erfolgte nach *Methode B*. Die entsprechenden Tosylate **72** und **75–78** reagierten mit einem Überschuss Nipecotinsäureethylester (3 Äquivalente von *rac*-**34**) nahezu quantitativ zu den gewünschten Produkten (Tab. 8, Eintrag 1, 4, 5 und 7), lediglich für 1-(6-Azidohept-1-yl)nipecotinsäureethylester *rac*-**85** war die Ausbeute mit 89% etwas niedriger (Tab. 8, Eintrag 6).

Die Edukte für die in Tab. 8 beschriebenen Reaktionen, die organischen Azide **72–79**, waren ihrerseits gut aus käuflichen Halogeniden durch nucleophile Substitution mit Natriumazid (NaN_3) zugänglich.

Die literaturbekannten Verbindungen **72–77** wurden nach entsprechenden Vorschriften in nur einem Schritt aus den jeweiligen Bromchloralkanen hergestellt (**73**^[120] und **74**^[121]), oder in zwei Schritten, wenn Halogenalkohole als Edukte eingesetzt wurden (**72**^[122] bzw. **75–77**^[123–125]). Hier musste nach der nucleophilen Substitution mit NaN_3 in einem zusätzlichen Schritt die Hydroxygruppe in ein Tosylat als gute Abgangsgruppe überführt werden.

Für den Aufbau der in der Literatur noch nicht bekannten Azide **78** und **79** wurde ein neues Synthesekonzept entwickelt. Als Erstes musste der Ether 2-(3-Chlorpropoxy)ethanol **92** synthetisiert werden, der im Unterschied zum kettenkürzeren Analogon 2-(2-Chlorethoxy)ethanol, dem Startmaterial für die Synthese von **76** (Tab. 8, Eintrag 5), nicht käuflich erhältlich ist (Schema 12).



Schema 12 Synthese von 2-(3-Chlorpropoxy)ethanol **92** aus 3-Chlorpropan-1-ol (**88**).

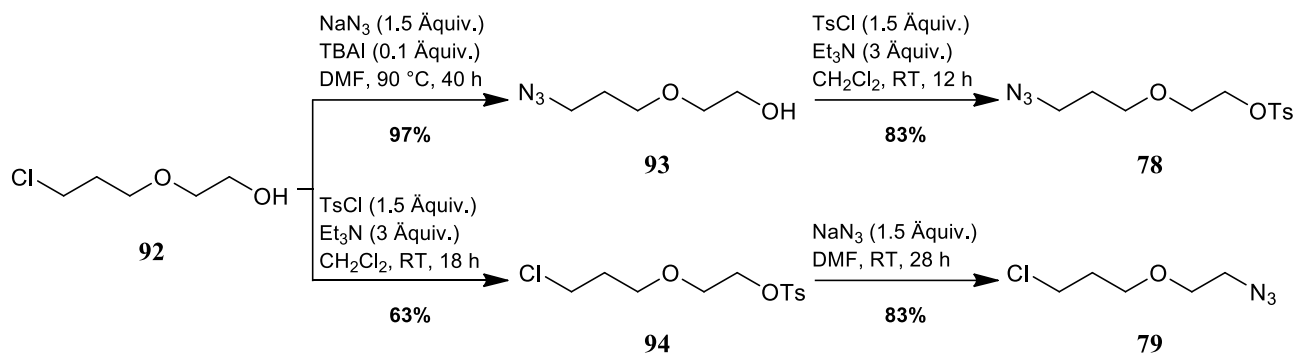
Von Buchanan *et al.* war für 2-(3-Chlorpropoxy)ethanol **92** eine zweistufige Synthese publiziert worden.^[126] Entsprechend dieser Vorschrift setzte ich 3-Chlorpropan-1-ol (**88**) und Ethyldiazoacetat (**89**) in Gegenwart katalytischer Mengen Bortrifluorid (BF_3) in einer stark exothermen Reaktion zum Ethylester **90** um, welcher anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) zum freien Alkohol **92** reduziert wurde.

Neben der oben beschriebenen Synthese von 2-(3-Chlorpropoxy)ethanol **92** gelang es mir auch, die Verbindung **92** auf einem neuen Weg zu synthetisieren (Schema 12).

Den ersten Schritt, die Herstellung des literaturunbekannten *tert*-Butylesters **91**, führte ich unter den Bedingungen der Phasentransfer-Katalyse (PTC) durch, da für die Synthese der Homopropargylether unter PTC sehr gute Ergebnisse erhalten werden konnten (vgl. Schema 7, Seite 30). Die Reaktion von **88** mit *tert*-Butylbromacetat (**55**) und TBAHSO_4 als Phasentransfer-Katalysator lieferte das Etherderivat **91**, allerdings nur mit 45% Ausbeute, was auf Verluste beim Aufarbeiten wegen der Flüchtigkeit von **91** zurückgeführt werden kann. Besser wäre hier – zumindest für größere Ansätze – die Entfernung der Lösungsmittelreste durch Destillation. Die Reduktion des *tert*-Butylesters **91** mit LiAlH_4 erfolgte in gleicher Weise wie oben für den Ethylester **90** beschrieben und ergab den Alkohol **92** in 94% Ausbeute (Schema 12).

Mit der gemeinsamen Zwischenstufe **92** war es durch entsprechende Reaktionsführung möglich, die beiden in der Literatur noch nicht bekannten Verbindungen **78** und **79** herzustellen (Schema 13).

Für die Herstellung von **78** habe ich zuerst das Chlorid **92** mit NaN_3 bei erhöhter Temperatur (90°C) zu **93** umgesetzt (Ausbeute 93%) und anschließend die OH-Funktion durch Reaktion mit Tosylchlorid in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt (**78**; Ausbeute 83%).



Schema 13 Darstellung der Azide **78** bzw. **79**.

Für die Synthese von **79** wurde die Reihenfolge der Schritte umgekehrt: Hier erfolgte erst die Bildung des Tosylats **94** (Ausbeute 63%), das dann einer nucleophilen Substitution mit Natriumazid unterzogen wurde. Damit eine selektive Substitution der Tosylatfunktion **94** erfolgt und die Chloridfunktion nicht angegriffen wird, habe ich in diesem Fall die Reaktion bei Raumtemperatur und ohne Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) durchgeführt. Es wurde keine entsprechende Nebenreaktion beobachtet und **79** nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit 83% Ausbeute erhalten (Schema 13).

4.1.3 Synthese der funktionalisierten Reste

In den beiden vorangegangenen Kapiteln wurde die Synthese der von bekannten GABA-Uptake-Inhibitoren abgeleiteten funktionalisierten Nipecotinsäure-Grundkörper beschrieben. Dabei wurde Nipecotinsäureethylester durch *N*-Alkylierung mit unterschiedlichen Spacern versehen, die ihrerseits endständig eine Alkinfunktion (Kapitel 4.1.1) oder Azidfunktion (Kapitel 4.1.2) tragen.

Die Herstellung der zu den Grundkörpern komplementären Azid- bzw. Alkincomponenten, die für die Synthese der Zielverbindungen durch Azid-Alkin-Cycloaddition (s. Kapitel 4.2) benötigt wurden, wird im Folgenden beschrieben.

Die Auswahl der zu funktionalisierenden Bausteine orientierte sich an bekannten GABA-Uptake-Inhibitoren bzw. erfolgte unter gängigen medizinisch-chemischen Gesichtspunkten.

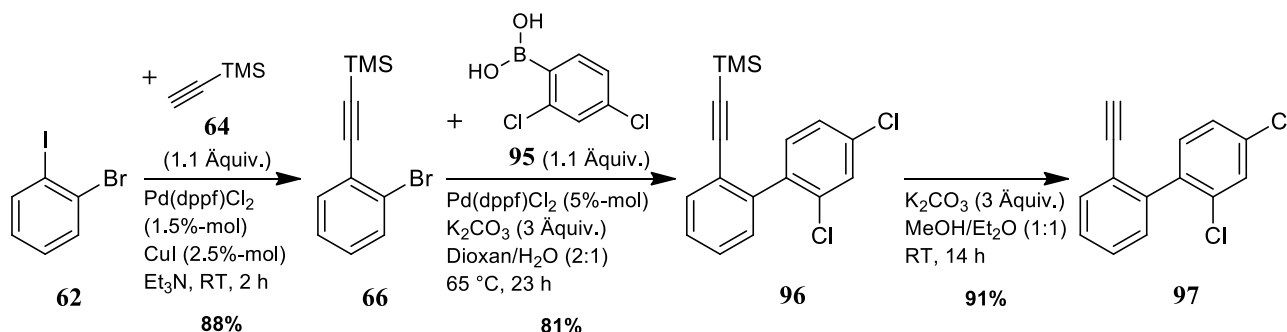
Durch den rasanten Anstieg der Bedeutung der Azid-Alkin-Cycloaddition im Zuge der von K. B. Sharpless eingeführten Click-Chemie^[127] vor allem im medizinisch-chemischen Bereich, ist mittlerweile eine Vielzahl an Alkin- bzw. Azidbausteinen kommerziell erhältlich. Davon abgesehen finden sich in der Literatur unzählige Vorschriften für die Synthese entsprechender Alkin- bzw. Azidbibliotheken, weshalb im Folgenden nur exemplarisch auf die für meine Arbeit wichtigsten Synthesen zur Darstellung der benötigten Azid- und Alkinderivate eingegangen wird.

4.1.3.1 Alkinbausteine

Wie in der Zielsetzung angegeben sollte der Triazolring in den Zielverbindungen *rac*-**29** durch 1,3-dipolare Cycloaddition aus den eine Azidfunktion aufweisenden Nipicotinsäure-Grundkörpern *rac*-**37** und passenden Acetylderivaten **38** aufgebaut werden (Schema 3, Seite 23).

Die an den Alkinen **38** vorhandenen Reste (R) finden sich nach erfolgreicher Cycloaddition als Substituenten am neugebildeten Triazolring wieder – je nach verwendetem Katalysatorsystem gebunden an C-4 (CuAAC) bzw. C-5 (RuAAC) des Triazols.

Neben den beiden käuflichen alkylsubstituierten Ethinderivaten, Cyclopropylacetylen und Benzylacetylen, sollten v.a. Aryl- und Heteroarylacetylene als Alkinbausteine für die Triazolsynthese eingesetzt werden. Eine große Auswahl an verschiedenen substituierten Arylacetylderivaten ist inzwischen kommerziell erhältlich. Davon abgesehen können diese Alkinbausteine leicht aus entsprechenden Vorstufen wie bspw. Arylhalogeniden durch Sonogashira-Kupplung mit Ethin bzw. Trimethylsilylacetylen (**64**) hergestellt werden. In der Literatur finden sich unzählige Vorschriften, so auch die Synthese von **66** durch Umsetzung von 1-Brom-2-iodbenzol (**62**) mit Trimethylsilylacetylen (**64**) (Schema 14).^[102]

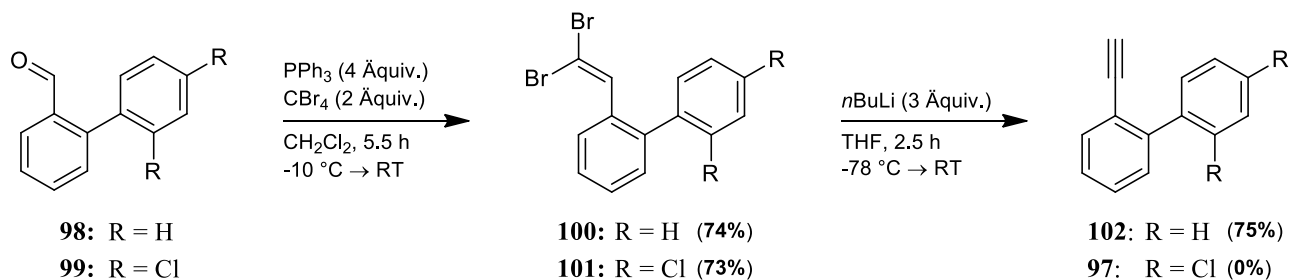


Schema 14 Darstellung des Acetylderivats **97**.

Das Arylacetylderivat **66**, das ich nach einer Vorschrift von Ishida *et al.* herstellte,^[102] wurde von mir als Ausgangspunkt für die Synthese der bis dahin unbekannten Substanzen **96** bzw. **97** verwendet (Schema 14).

In einer Suzuki-Miyaura-Reaktion habe ich die TMS-geschützte Verbindung **66** mit 2,4-Dichlorbenzylboronsäure (**95**) in Gegenwart von 5%-mol Pd(dppf)Cl₂ und drei Äquivalenten Kaliumcarbonat als Base zum Biphenylacetylderivat **96** gekuppelt (Ausbeute 81%).

Die TMS-Schutzgruppe von **96** wurde anschließend in alkoholischer Lösung in Gegenwart von K₂CO₃ (3 Äquiv.) durch Rühren über Nacht bei RT abgespalten und so das freie Alkin **97** in 91% Ausbeute erhalten.



Schema 15 Corey-Fuchs-Reaktion ausgehend von den Aldehyden **98** und **99**.

Eine Alternative zu der in Schema 14 abgebildeten Palladium-katalysierten Kreuzkupplung zur Darstellung der in der Literatur unbekannten Verbindung **97** ist in Schema 15 gezeigt.

Aldehyde lassen sich ganz allgemein durch Corey-Fuchs-Reaktion in Alkine umwandeln,^[128] wie bspw. von Jackson *et al.* für die Darstellung von 2-Ethynylbiphenyl (**102**) aus 2-Phenylbenzaldehyd (**98**) beschrieben wurde.^[129]

Ich habe die von Jackson *et al.* publizierte Synthese von **102** wiederholt, allerdings wurde von mir die Zwischenstufe, das Dibromalkenderivat **100**, welches man durch Umsetzung des Aldehyds **98** mit PPh_3 und CBr_4 erhält, nicht sofort weiter umgesetzt, sondern isoliert und gereinigt, bevor ich **100** durch Behandeln mit *n*-Butyllithium-Lösung bei -78 °C und anschließender wässriger Aufarbeitung in das Alkinderivat **102** überführte (Schema 15, $\text{R} = \text{H}$).

Unter denselben Bedingungen wollte ich ausgehend von **99** die Verbindungen **101** bzw. **97** synthetisieren (Schema 15, $\text{R} = \text{Cl}$). Die Ausgangsverbindung 2-(2,4-Dichlorphenyl)benzaldehyd (**99**) hatte ich nach einer Vorschrift von Sindelar *et al.* hergestellt.^[3] Im ersten Schritt der Corey-Fuchs-Alkinsynthese wurde **99** mit PPh_3 und CBr_4 zum Dibromalkenderivat **101** umgesetzt (Ausbeute 73%). Die Zwischenstufe **101** wurde im nächsten Schritt mit drei Äquivalenten *n*-Butyllithium (*n*BuLi) behandelt, was jedoch trotz der tiefen Reaktionstemperatur (-78 °C) und vorsichtiger Reaktionsführung zur Bildung zahlreicher Nebenprodukte führte. Das Produkt **97** ließ sich auf diesem Weg nicht erhalten.

Nachdem der Alkinbaustein **97** bereits durch Pd-katalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen ausgehend von 1-Brom-2-iodbenzol (**62**) in guter Ausbeute zugänglich war (Schema 14), wurden keine weiteren Versuche mehr zur Darstellung von **97** nach dem Corey-Fuchs-Verfahren unternommen.

4.1.3.2 Azidbausteine

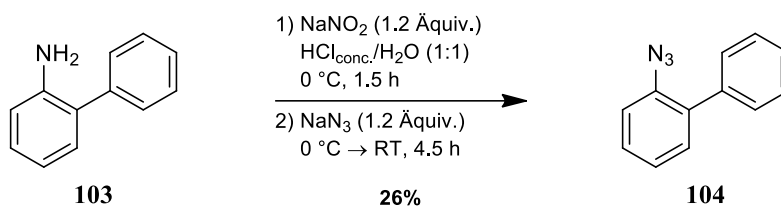
Die Zielverbindungen *rac*-**28** (Schema 2, Seite 23) bzw. *rac*-**30** (Schema 4, Seite 25) weisen als gemeinsames Strukturmerkmal einen in *1-Position* mit verschiedenen Resten (R) substituierten Triazolring auf. Der Aufbau des Triazols und damit die Einführung der an *N-1* der Triazoleinheit gebundenen Reste sollte durch 1,3-dipolare Cycloaddition von diversen organischen Aziden (**33**) mit den eine Alkinfunktion tragenden Nipicotinsäure-Grundkörpern *rac*-**32** bzw. *rac*-**41** erfolgen.

Die den einzuführenden Rest (R) tragenden Azidbausteine **33** sind z.T. käuflich erwerblich bzw. gut aus entsprechenden Vorstufen zugänglich. In der Literatur finden sich unzählige Vorschriften für die Darstellung von organischen Aziden. Methode der Wahl ist meist eine nucleophile Substitution von entsprechenden Abgangsgruppen durch Azid-Anionen, die beispielsweise in Form des relativ stabilen Salzes NaN₃ verfügbar sind.^[130]

An dieser Stelle sei angemerkt, dass Schwermetallazide und organische Azide mit niedriger Molekülarmasse zur spontanen Zersetzung neigen. Um die Explosionsgefahr so gering wie möglich zu halten, gilt die Faustregel, dass die Anzahl der Stickstoffatome im Azidderivat die der Kohlenstoffatome nicht übersteigen ($N_N \leq N_C$) sowie die Summe an Kohlenstoff- und Sauerstoffatomen mindestens dreimal größer als die Anzahl an Stickstoffatomen sein sollte [$(N_C + N_O)/N_N \geq 3$]. Außerdem sollte vermieden werden, dass aus Azid-Anionen durch Kontakt mit Säuren die toxische Stickstoffwasserstoffsäure (HN₃) freigesetzt wird.^[127, 130]

Die wichtigste Unterklasse der organischen Azide stellen die Arylazide dar. Die größte Bedeutung für die Herstellung von aromatischen Aziden hat die Umsetzung von Aryldiazoniumsalzen mit Natriumazid. Im Gegensatz zur Sandmeyer-Reaktion erfolgt hierbei keine Spaltung der C-N-Bindung im Diazoniumderivat, sondern es kommt durch Angriff des Azid-Anions zur Bildung von Pentazen- oder Pentazol-Intermediaten, welche nach Abspaltung von Stickstoff (N₂) das Arylazid liefern.^[131]

In Schema 16 ist exemplarisch die von mir nach einer Vorschrift von Stokes *et al.* durchgeführte Synthese von 2-Azidobiphenyl (**104**) abgebildet.^[132]

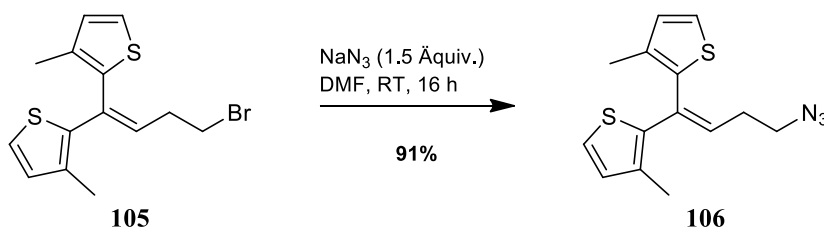


Schema 16 Synthese von 2-Azidobiphenyl (**104**) durch sequenzielle Diazotierung/Azidierung.^[132]

Zur Darstellung von **104** in einer Eintopf-Synthese wurde aus 2-Phenylanilin (**103**) mit Natriumnitrit in salzsaurer Lösung und unter Eiskühlung zuerst das Diazonium-Intermediat gebildet, das dann nach Zugabe von Natriumazid (1.2 Äquiv.) zu **104** weiterreagierte. Nach Aufarbeitung konnte ich das Biphenylazid **104** in 26% Ausbeute isolieren.

Die für meine Arbeit benötigten Azidbausteine mit aliphatischen Resten wurden durch nucleophile Substitution aus käuflichen Alkylhalogenen unter Einwirkung von Natriumazid synthetisiert. Die Benzylazidderivate **33a–e** (Tab. 9, Seite 54) bzw. die Diphenylalkylazide **33g–i** (Tab. 10, Seite 56) sind allesamt literaturbekannt und wurden nach entsprechenden Vorschriften hergestellt, weshalb hier nicht näher auf die Synthese eingegangen wird.

Das Azid **106** hingegen ist noch nicht in der Literatur beschrieben und wurde aus dem Bromid **105** durch Umsetzung mit 1.5 Äquivalenten NaN_3 in DMF bei RT mit einer Ausbeute von 91% hergestellt (Schema 17). Die Vorstufe **105** wurde im Arbeitskreis entsprechend der von Andersen *et al.* für die Synthese von Tiagabin [(*R*)-**7**, Seite 16] publizierten Syntheseroute dargestellt.^[71]



Schema 17 Nucleophile Substitution an **105**^[71] mit Natriumazid.

4.2 Huisgen 1,3-dipolare Cycloaddition

Cycloadditionsreaktionen sind als Teil der großen Familie der pericyclischen Reaktion eine wichtige Klasse der heute in der Organischen Chemie zur Verfügung stehenden Reaktionen.

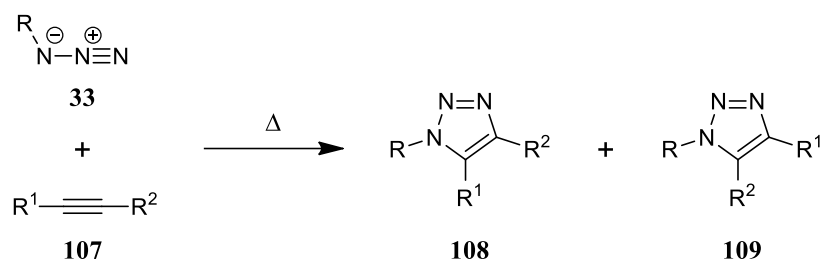
Die Bildung fünfgliedriger Heterocyclen in einer (3+2)-Cycloaddition hat in den letzten Jahrzehnten große Bedeutung erlangt. Maßgebenden Anteil an der Erforschung der (3+2)-Cycloaddition hatten R. Huisgen und Mitarbeiter mit Arbeiten in den 1950er bis 70er Jahren, weshalb die Reaktion auch Huisgen-Cycloaddition genannt wird.

Eine weitere Bezeichnung für die Reaktion ist 1,3-dipolare Cycloaddition, da hierbei eine 1,3-Dipoleinheit mit einer Doppel- oder Dreifachbindung – dem sog. Dipolarophil – eine Cycloaddition eingeht. Neben den häufig als 1,3-Dipoleinheit verwendeten organischen Aziden **33** können z.B. auch Nitrilium- oder Diazonium-Betaine, Nitrone oder Ozon bei solchen Cycloadditionsreaktionen eingesetzt werden.^[133]

Unter all den bekannten 1,3-dipolaren Cycloadditionen erlangte in den letzten Jahren v.a. die Azid-Alkin-Cycloaddition (AAC) besondere Bedeutung.

Die erste Synthese eines 1,2,3-Triazols durch AAC wurde zwar bereits 1893 von A. Michael beschrieben^[92] und von Huisgen *et al.* in den 1960er Jahren im Detail untersucht,^[134] doch fand die Reaktion lange Zeit nur geringe Beachtung.

Als Grund hierfür ist neben den harschen Reaktionsbedingungen (Temperaturen > 100 °C bzw. hoher Druck) eine fehlende Kontrolle der Regioselektivität zu nennen. So entstehen bei der thermischen Cycloaddition von organischen Aziden **33** mit unsymmetrisch substituierten Acetylderivaten **107** ($R^1 \neq R^2$) in der Regel Produktgemische der beiden regioisomeren Triazole **108** und **109** (Schema 18).^[135]

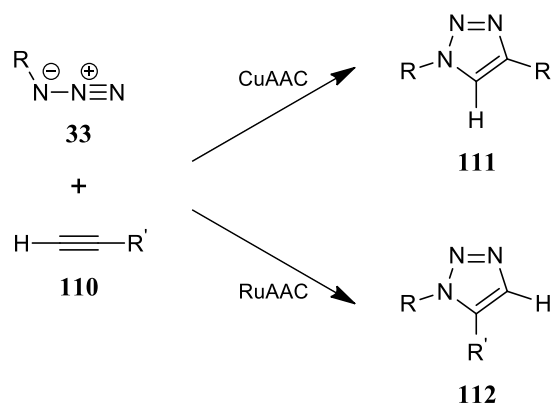


Schema 18 Thermische 1,3-dipolare Cycloaddition von organischen Aziden **33** und Acetylderivaten **107**.

Obwohl es sich bei der Bildung von 1,2,3-Triazolen durch Huisgen-Cycloaddition aus energiereichen Aziden **33** und Acetylderivaten **107** um eine stark exotherme Reaktion ($\Delta H^0 = -50$ bis -65 kcal/mol) handelt, läuft sie jedoch bei niedrigen Temperaturen bzw. Raumtemperatur so gut wie nicht ab, weil die Aktivierungsbarriere sehr hoch ist (bspw. 25 kcal/mol für die Reaktion von Methylazid mit Propin). Erst bei Temperaturen über 100 °C (oder unter sehr hohem Druck) erfolgt eine Umsetzung in nennenswertem Ausmaß.

Eine Ausnahme stellt die von Bertozzi und Mitarbeitern untersuchte 1,3-dipolare Cycloaddition von organischen Aziden **33** mit unter Ringspannung stehenden Alkinderivaten dar.^[136] Die Deformation des Bindungswinkels von 180° auf 163° in Cyclooctinderivaten bspw. resultiert in einer Ringspannung von ca. 18 kcal/mol,^[137] wodurch die Cycloadditionsreaktion auch bei RT stattfindet.

Die oben genannten Nachteile der thermischen AAC konnten für den Fall der Umsetzung von organischen Aziden **33** mit terminalen Alkinen **110** durch die Entwicklung effektiver Metall-Katalystorsysteme umgangen werden. Durch Kupfer(I)-Katalyse lassen sich stereoselektiv die 1,4-disubstituierten Triazole **111** herstellen, durch Ruthenium(II)-Katalyse die regioisomeren 1,5-disubstituierten Triazole **112** (Schema 19).



Schema 19 Cu(I)- bzw. Ru(II)-katalysierte Cycloaddition von organischen Aziden **33** und terminalen Alkinen **110**.

Im Jahr 2001 wurde von einer amerikanischen Gruppe um K. B. Sharpless^[93] und einer dänischen Gruppe um M. Meldal^[94] unabhängig voneinander eine Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition von organischen Aziden **33** und terminalen Alkinderivaten **110** (CuAAC) entdeckt, bei der stereoselektiv die 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazole **111** gebildet werden. Außerdem beschleunigt die Kupfer(I)-Katalyse die Reaktion im Vergleich zur thermischen Huisgen-Cycloaddition um den Faktor 10^7 , womit die Reaktion auch bei RT schnell und effizient abläuft.^[138]

Eine wichtige Ergänzung zur CuAAC stellt die erstmals von Zhang *et al.* im Jahr 2005 beschriebene Verwendung von Ruthenium(II)-Komplexen bei Azid-Alkin-Cycloadditionen (RuAAC) dar, welche die direkte regioselektive Synthese von 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen **112** aus organischen Aziden **33** und terminalen Alkinen **110** ermöglicht.^[139]

Ruthenium(II)-Komplexe katalysieren im Unterschied zu Cu(I)-Ionen auch die Cycloaddition von Aziden **33** mit internen Alkinen **107**, wobei allerdings – ähnlich wie bei der thermischen AAC – in der Regel Produktgemische der beiden regioisomeren 1,4,5-trisubstituierten Triazole **108** und **109** entstehen, wenn unsymmetrisch substituierte interne Alkine **107** ($R^1 \neq R^2 \neq H$) als Edukte zum Einsatz kommen (Schema 18).^[140]

Die Azid-Alkin-Cycloaddition wird heutzutage in vielen Bereichen der Chemie – wie bspw. der Polymer-Chemie oder Medizinalchemie – eingesetzt, um schnell und unkompliziert diverse Molekülbausteine kovalent zu verknüpfen. Von Vorteil sind u.a. die leicht zugänglichen Edukte, hohen Umsetzungsraten, große Toleranz gegenüber diversen funktionellen Gruppen, die hohe Stabilität der Produkte, die geringe Bildung von Nebenprodukten, verhältnismäßig milde Reaktionsbedingungen etc., weshalb v.a. die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) als ein Paradebeispiel der von K. B. Sharpless im Jahr 2001 begründeten Click-Chemie gilt und deshalb oft der Begriff „Click-Reaktion“ synonym für die CuAAC verwendet wird.

4.2.1 Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)

4.2.1.1 Allgemeines zur Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition

Seit der unabhängigen Entdeckung der Kupfer-katalysierten Variante der Huisgen-Cycloaddition zwischen Aziden und Alkinen im Jahr 2001 durch Sharpless *et al.*^[93] bzw. Meldal *et al.*^[94] wurden zahlreiche Überlegungen zum Mechanismus der Kupfer(I)-Katalyse publiziert, doch steht eine zweifelsfreie Aufklärung des Katalysezyklus derzeit noch aus. Als gesichert gilt jedoch, dass die Reaktion nicht konzertiert, sondern schrittweise abläuft.^[141]

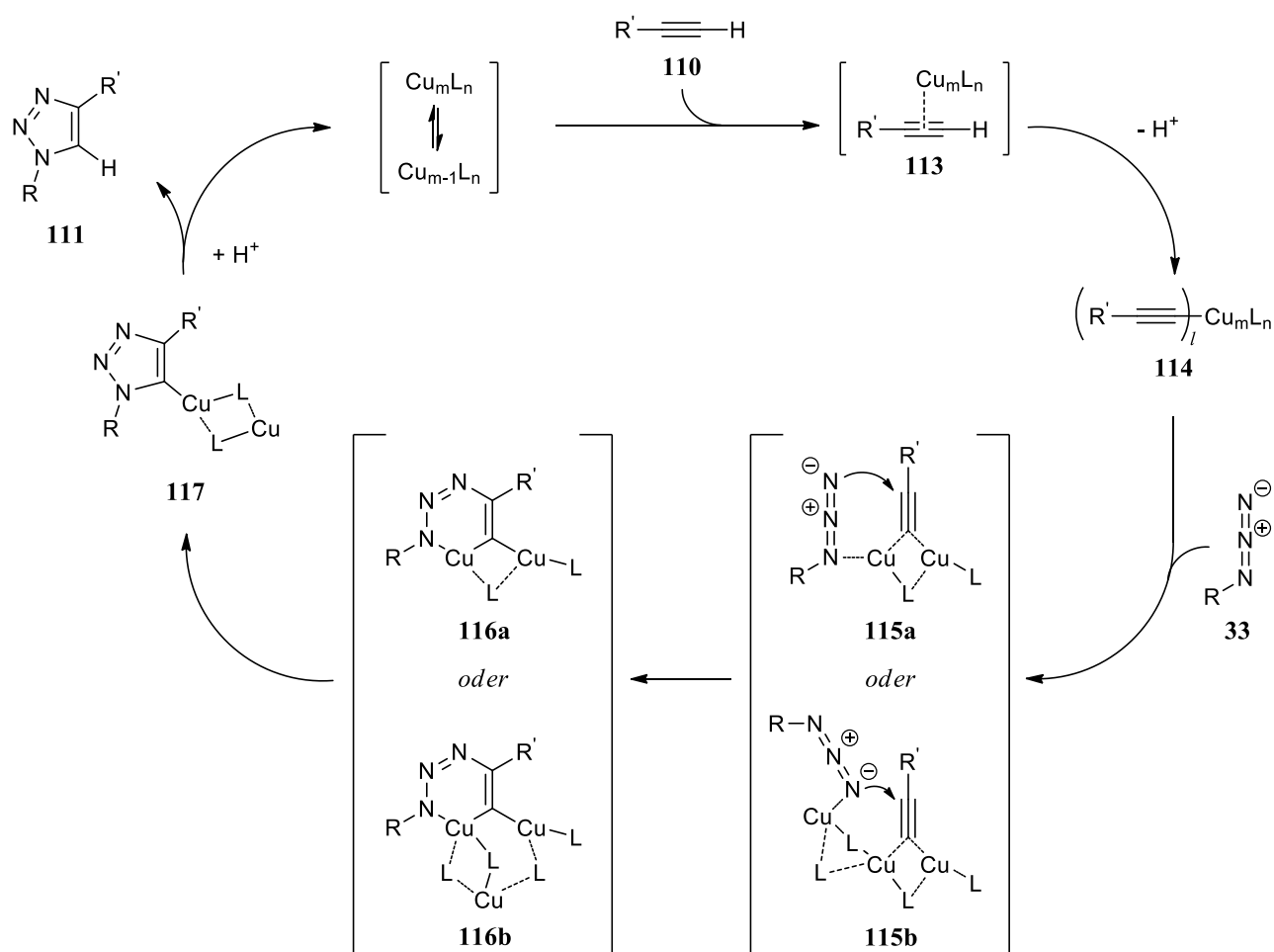
Mechanismus:

Erste DFT-Berechnungen kamen zu dem Schluss, dass ein einziges Kupferatom der Oxidationsstufe +1 die Cycloaddition katalysieren würde, indem es erst ein Kupfer(I)-acetylid bildet, welches dann nach Koordination eines Azids über einen sechsgliedrigen Übergangszustand zum metallierten Triazol weiterreagiert. Nach Protonolyse wird das 1,4-disubstituierte Triazol und der Katalysator Cu^+ freigesetzt.

Die Aktivierungsenergie ist für die Kupfer(I)-katalysierte ACC im Vergleich zur thermischen Huisgen-Cycloaddition laut Himo *et al.* um ca. 11 kcal/mol erniedrigt, wodurch die Reaktion bereits bei RT abläuft und die Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 10^7 erhöht wird.^[138]

Aufgrund neuerer Erkenntnisse geht man heute davon aus, dass mehr als nur ein Kupferatom im Katalysezyklus involviert ist. So konnte Rodionov *et al.* zeigen, dass die Reaktionskinetik der CuAAC bei mittleren Konzentrationen zweiter Ordnung bezogen auf das Alkin und die Kupfer(I)-Spezies ist.^[142] Eine Auswertung der in der *Cambridge Crystal Database* vorhandenen Strukturen von Cu(I)-Alkin-Komplexen ergab, dass in mehr als 90% der Fälle drei Cu^+ -Atome an die C-C-Dreifachbindung des Alkins koordiniert sind. Allerdings sind auch Cu(I)-Acetylen-Komplexe beschrieben, in denen die Stöchiometrie 2:1 bzw. 1:1 ist.

In Schema 20 ist ein von Meldal *et al.* publizierter Katalysezyklus abgebildet, der Vorschläge für mögliche Strukturen des Übergangszustands unter Beteiligung von zwei bzw. drei Kupferatomen impliziert.^[143]



Schema 20 Mechanismus der CuAAC (nach Meldal *et al.* Ladungen der Kupferkomplexe nicht angegeben).^[143]

Die Reaktionssequenz beginnt mit der Bildung eines mehrere Kupferatome enthaltenden Kupfer(I)-Alkin-Komplexes **113** durch Interaktion einer oligomeren Cu(I)-Spezies mit den π -Elektronen des Alkins **110**. Infolge des durch die Komplexbildung erniedrigten pK_s -Wertes kann nach Deprotonierung ein Cu(I)-acetylid der allgemeinen Struktur **114** gebildet werden, das nach Koordination eines organischen Azids **33** einen Cu-Acetylid-Azid-Komplex bildet. Je nach Anzahl an beteiligten Kupferatomen sind verschiedene mögliche Strukturen der Komplexe denkbar: Im Komplex **115a** koordiniert das Azid über *N-1* an ein Kupferatom, an das auch das Alkin gebunden ist, während in **115b** ein weiteres Kupferatom beteiligt ist, das seinerseits mit dem terminalen Stickstoff des Azids (*N-3*) koordinativ verbunden ist. Die Ausbildung der neuen C-N-Bindung stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar und führt zu einem sechsgliedrigen Ring (**116a** bzw. **116b**), aus dem durch Ringverengung das metallierte Triazol **117** hervorgeht. Nach Protonolyse durch das Lösungsmittel wird das 1,4-disubstituierte Triazol **111** erhalten und die Cu(I)-Spezies kann den nächsten Katalysezyklus durchlaufen.

Reaktionsbedingungen:

Wie bereits erwähnt ist die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition das Paradebeispiel einer „Click-Reaktion“. Die Reaktion lässt sich unter vielen unterschiedlichen Reaktionsbedingungen mit sehr guten Ausbeuten durchführen.

Die CuAAC lässt großen Spielraum für die Variation der experimentellen Bedingungen. So kommen für die Reaktion bspw. ein breiter Temperatur- (0–160 °C) und pH-Bereich (pH 4–12) in Betracht. Als Reaktionsmedium eignen sich sowohl organische als auch wässrige Lösungen, solange das Schlüsselkriterium, eine ausreichende Löslichkeit des Katalysators und der Edukte, erfüllt ist.

Da die CuAAC die Anwesenheit einer großen Breite funktioneller Gruppen toleriert, ist die Reaktion unter anderem eine interessante Methode für *in vivo labeling* oder die Derivatisierung von Biomolekülen wie DNA.^[144]

Auch sterisch anspruchsvolle Edukte liefern bei der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition gute Ausbeuten, allerdings können bei der CuAAC nur terminale Alkine **110** eingesetzt werden, während interne Alkine **107** (R^1 und $R^2 \neq H$) keine Reaktion eingehen. Eine Ausnahme stellen Brom- bzw. Iodalkine dar, die unter bestimmten Bedingungen zu den entsprechenden Halogen-Triazolen umgesetzt werden können.^[145-146]

Wichtig für den Erfolg der Triazolsynthese aus Aziden und Alkinen ist, dass ausreichend Kupfer der Oxidationsstufe +1 in solvatisierter Form vorliegt. Als Quelle für die katalytisch aktiven Cu^+ -Ionen können Cu(I)-Salze (meist CuI) oder Cu(I)-haltige Komplexe wie $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$ oder $[Cu(CH_3CN)_4]OTf$, elementares Kupfer (mit oder ohne Zusatz eines Cu(II)-Salzes) oder Kupfer(II)-Salze in Kombination mit einem Reduktionsmittel eingesetzt werden.

Bei der Verwendung Kupfer(I)-haltiger Spezies für die CuAAC wird in der Regel in organischen Lösungsmitteln wie DMSO, CH_3CN oder THF gearbeitet. CuI oder CuBr liegen anfangs in stabilen Aggregaten vor, weshalb für die initiale Bildung der Cu(I)-Acetylide **114** und damit für den Beginn des Katalysezyklus (Schema 20) der Zusatz einer Base (meist einer Amin-Base wie Et_3N , DIPEA usw.) oder das Arbeiten bei erhöhten Temperaturen bzw. im Ultraschallbad nötig ist.^[143]

Um eine Oxidation des Kupfer(I)-Katalysators durch Luftsauerstoff oder oxidative Nebenreaktionen zu verhindern, kann das Arbeiten unter Inertgasatmosphäre oder der Zusatz eines Reduktionsmittels erforderlich sein. In diesem Zusammenhang hat sich auch der Einsatz von die Cu(I)-Spezies stabilisierenden Liganden (Abb. 11) bewährt. Es wird auch diskutiert, dass der Einsatz von Liganden die Koordination des Azids an die Cu^+ -Ion erleichtert.^[135]

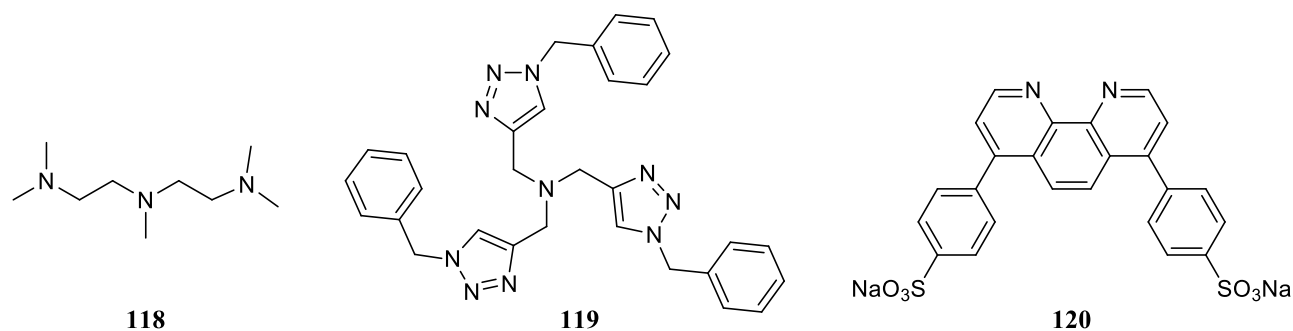


Abb. 11 Häufig bei der CuAAC eingesetzte Liganden.^[143]

Abb. 11 zeigt eine Auswahl an häufig bei der CuAAC eingesetzten Liganden: Das Amin **118** findet oft in der Polymer-Chemie Anwendung, während die Heterocyclen **119** und **120** hauptsächlich in der organischen Synthese bzw. bei der Erzeugung von Biokonjugaten eingesetzt werden.^[143]

Heutzutage am häufigsten eingesetzt werden die ursprünglich von Rostovtsev *et al.* entwickelten Reaktionsbedingungen, bei denen das günstige Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat als Katalysator-Vorstufe in Kombination mit Natriumascorbat in wässrigem Medium eingesetzt wird, um so die katalytisch aktiven Cu^+ -Ionen *in situ* zu generieren.^[93]

Ein Überschuss des Reduktionsmittels Natriumascorbat soll zudem eine Rückoxidation und damit Inaktivierung des Katalysators durch Luftsauerstoff verhindern. Als Reaktionsmedium werden oft Wasser-Alkohol-Mischungen (meist $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ 1:1) eingesetzt, um eine gute Löslichkeit der einzelnen Komponenten zu gewährleisten. Die Verwendung einer zusätzlichen Base ist nicht nötig, da die *in situ* erzeugten Cu^+ -Ionen auch so rasch Cu(I)-acetylide **114** bilden und der Katalysezyklus durchlaufen wird (Schema 20).

Unter welchen Bedingungen und mit welchem Katalysatorsystem die CuAAC letztendlich durchgeführt wird, muss entsprechend den umzusetzenden Substraten entschieden werden. Eventuell kann die Optimierung der einzelnen Reaktionsparameter erforderlich sein.^[143]

Die in dieser Arbeit beschriebenen Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloadditionen wurden nach der von Rostovtsev *et al.* entwickelten Methode in wässrigem Medium mit CuSO_4 und Natriumascorbat durchgeführt (vgl. nachfolgende Kapitel). Vorteilhaft bei dieser verlässlichen und günstigen Methode in wässrigem Medium ist, dass die gewünschten Produkte nach einfacher Aufarbeitung des Reaktionsansatzes in hoher Reinheit erhalten werden und so zusätzliche Reinigungsschritte wie z.B. Säulenchromatographie häufig entfallen können.

4.2.1.2 Synthese 1,4-disubstituierter Triazole aus Aziden und terminalen Alkinen

Im Folgenden sind die Synthesen aller von für diese Arbeit hergestellten 1,4-disubstituierten Triazole der allgemeinen Struktur **111** durch Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition von organischen Aziden **33** mit terminalen Alkinen **110** beschrieben (vgl. Schema 19, S. 47).

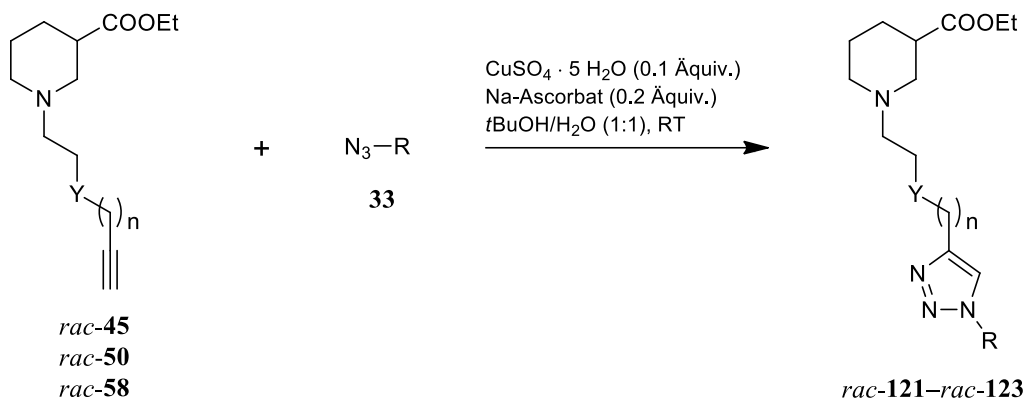
In Anlehnung an eine von Rostovtsev *et al.* entwickelte Methode verwendete ich für die CuAAC folgende allgemeine Synthesevorschrift: Die Erzeugung der katalytisch wirksamen Cu⁺-Ionen erfolgte *in situ* aus 0.1 Äquivalente Kupfer(II)-sulfat (Pentahydrat) und einem Überschuss Natriumascorbat (0.2 Äquiv.). Als Lösungsmittel verwendete ich ein binäres Gemisch aus *tert*-Butanol und Wasser (1:1). Die Reaktionsansätze wurden bei RT durchgeführt und meist über Nacht laufen gelassen, um eine vollständige Umsetzung der Edukte zu erzielen. Durch Zusatz einer ammoniakalischen Lösung (2 M in H₂O) wurde die Reaktion beendet und das gewünschte Produkt mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel (meist CH₂Cl₂) extrahiert. Das so erhaltene Rohprodukt zeichnete sich in der Regel durch eine hohe Reinheit (laut DC bzw. ¹H-NMR) aus. Eine weitere Aufreinigung erfolgte – sofern nötig – durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

In Tab. 9 ist die Kupfer(I)-katalysierte Umsetzung der von mir hergestellten Nipicotinsäure-Grundkörper mit terminaler Alkinfunktion *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58** (vgl. Kapitel 4.1.1) mit verschiedenen organischen Aziden **33** zusammengefasst. Die so erhaltenen 1,4-disubstituierten Triazole *rac*-**121**–*rac*-**123** konnten meist in guten bis sehr guten Ausbeuten (72% bis 95%) erhalten werden, lediglich für einige im Rahmen von Bachelorarbeiten hergestellte Verbindungen wurden teilweise geringere Ausbeuten isoliert (vgl. Tab. 9, Eintrag 7–11 und 15), was nicht an einer mangelnden Umsetzung der Edukte, sondern vielmehr an Problemen bei der Aufarbeitung bzw. Aufreinigung lag. Eine Diskussion der Ausbeuten erscheint in diesem Zusammenhang wenig sinnvoll.

Die Konvertierung der Alkine und Azide in die entsprechenden Triazole erfolgte oft innerhalb weniger Stunden. Zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion noch Edukt, so wurde der Ansatz über Nacht gerührt, um eine vollständige Umsetzung zu erzielen.

Wie für die „Click-Reaktion“ beschrieben beeinflussen die elektronischen bzw. sterischen Eigenschaften der Edukte den Ausgang der CuAAC nicht oder nur in geringem Maße.^[143]

So konnte kein Unterschied in der Reaktivität der Alkin-Grundkörper *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58** beobachtet werden. Auch bei den eingesetzten Aziden reagierten die sterisch anspruchsvolleren Azide Adamantylazid (**33f**) (Tab. 9, Eintrag 13–15) und Diphenylmethylazid (**33g**) (Tab. 9, Eintrag 16–18) ähnlich gut wie die teils substituierten Benzylazide **33a–e** (Tab. 9, Eintrag 1–12).

Tab. 9 Ergebnisse der CuAAC der Alkine *rac-45*, *rac-50* bzw. *rac-58* mit diversen organischen Azide **33**.

Eintrag	Alkin	Y	n	Azid	R	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute
1	<i>rac-45</i>	CH ₂	1	33a		5	<i>rac-121a</i>	75%
2	<i>rac-50</i>	O	1			14	<i>rac-122a</i>	80%
3	<i>rac-58</i>	O	2			16	<i>rac-123a</i> ^a	75%
4	<i>rac-45</i>	CH ₂	1	33b		16	<i>rac-121b</i>	84%
5	<i>rac-50</i>	O	1			16	<i>rac-122b</i>	93%
6	<i>rac-58</i>	O	2			16	<i>rac-123b</i>	95%
7	<i>rac-45</i>	CH ₂	1	33c		2.5	<i>rac-121c</i> ^b	19%
8	<i>rac-58</i>	O	2			16	<i>rac-123c</i> ^a	57%
9	<i>rac-45</i>	CH ₂	1	33d		4	<i>rac-121d</i> ^b	68%
10	<i>rac-58</i>	O	2			16	<i>rac-123d</i> ^a	58%
11	<i>rac-45</i>	CH ₂	1	33e		6	<i>rac-121e</i> ^b	50%
12	<i>rac-58</i>	O	2			3	<i>rac-123e</i>	74%
13	<i>rac-45</i>	CH ₂	1	33f		3	<i>rac-121f</i>	82%
14	<i>rac-50</i>	O	1			14	<i>rac-122f</i>	89%
15	<i>rac-58</i>	O	2			16	<i>rac-123f</i> ^a	28%
16	<i>rac-45</i>	CH ₂	1	33g		18	<i>rac-121g</i>	72%
17	<i>rac-50</i>	O	1			4	<i>rac-122g</i>	88%
18	<i>rac-58</i>	O	2			2.5	<i>rac-123g</i>	88%

Allg. Angaben zur Tab.: Das entsprechende Alkin wurde im LM-Gemisch gelöst (c ~ 0.1 M) und mit dem passenden Azid (1.0 – 1.1 Äquiv.) bei RT meist über Nacht umgesetzt. Die Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Produkt.

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Robert Lang hergestellt.

^b Im Rahmen der Bachelorarbeit von Michaela Prothiwa hergestellt.

Ein anderes Bild zeigte sich für die CuAAC ausgehend von den Alkin-Grundkörpern *rac*-**69** und *rac*-**70**, die einen Phenylbutenyl-Spacer zwischen der Nipecotinsäure-Einheit und der endständigen Alkinfunktion aufweisen (Tab. 10).

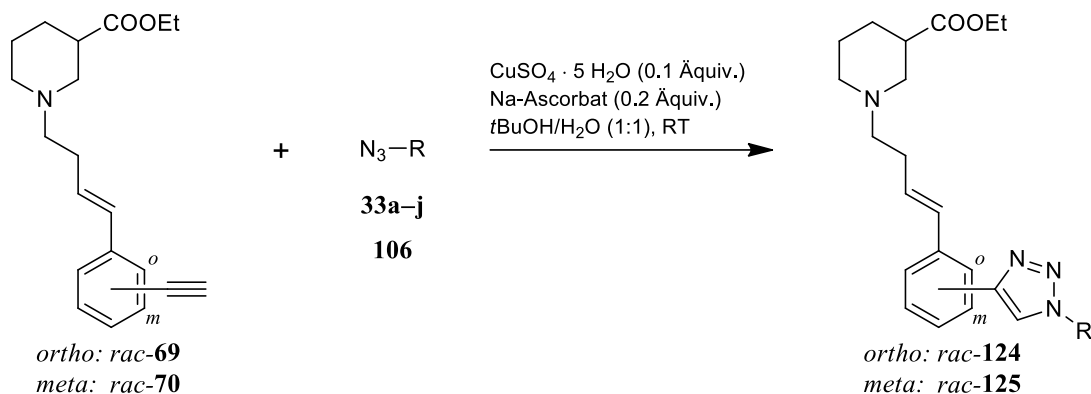
Denn bei der Umsetzung mit den Aziden **33a–j** bzw. **106** nach der oben beschriebenen Methode für die CuAAC waren nämlich die isolierten Ausbeuten für das in *meta*-Position des Phenylrings die Alkinfunktion tragende *rac*-**70** im Durchschnitt ca. 20% höher als für das in *ortho*-Position substituierte Analogon *rac*-**69**.

So konnte bei der Umsetzung von *rac*-**69** mit Benzylazid **33a** das gewünschte Triazol *rac*-**124a** mit 78% Ausbeute erhalten werden, während die analoge Reaktion ausgehend von *rac*-**70** das entsprechende Triazol *rac*-**125a** in nahezu quantitativer Ausbeute (99%) lieferte (Tab. 10, Eintrag 1 bzw. 2). Die tendenziell höhere Reaktivität von *rac*-**70** gegenüber *rac*-**69** zeigte sich auch bei der Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition mit den primären Alkylaziden **33h–j** und mit **106**, denn die Ausbeuten für die Triazole *rac*-**125h–k** lagen im Durchschnitt ca. 20% über den für die regioisomeren Verbindungen *rac*-**124h–k** erzielten Ausbeuten (Tab. 10, Eintrag 10–17).

Eine Ausnahme in dieser Beobachtungsreihe stellt die CuAAC von *rac*-**69** bzw. *rac*-**70** mit dem sekundären Azid Diphenylmethylazid (**33g**) dar: Bei annähernd gleichen Reaktionsbedingungen waren die Ausbeuten mit 83% für *rac*-**124g** (Eintrag 8) und 85% für *rac*-**125g** (Eintrag 9) nahezu identisch.

Die Fluor- bzw. Methoxy-substituierten Benzylazide **33b–e** wurden nur mit *rac*-**69** und nicht auch mit *rac*-**70** in der CuAAC eingesetzt, weshalb hier keine Aussage über die unterschiedliche Reaktivität der Alkin-Grundkörper getroffen werden kann. Die Reaktion lieferte die Triazole *rac*-**124b–e** in guten bis sehr guten Ausbeuten (75–90%, Eintrag 3–6).

Für die Cycloaddition von *rac*-**69** und dem tertiären Alkylazid Adamantylazid (**33f**) konnte keine befriedigende Ausbeute erzielt werden (55%, Tab. 10, Eintrag 7). Die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte nach 24 h ein Verhältnis von Edukt (*rac*-**69**) zu Produkt (*rac*-**124f**) von annähernd 1:1, weshalb entschieden wurde, die Reaktionszeit um weitere 24 h auf insgesamt 48 h zu verlängern. Weitere DC-Kontrollen ergaben allerdings keine signifikante Änderung des Edukt-Produkt-Verhältnisses, was durch Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts bestätigt wurde. Nach säulenchromatographischer Auftrennung konnten 42% des eingesetzten Edukts *rac*-**69** zurückerhalten werden. Möglicherweise machen sich in diesem Fall die sterischen Ansprüche des Adamantylazids **33f** in Kombination mit der geringeren Reaktivität des Alkin-Grundkörpers *rac*-**69** negativ bemerkbar, sodass die Cycloaddition sehr langsam abläuft und es zu einer konkurrierenden Zersetzung des Adamantylazids **33f** kommt.

Tab. 10 Ergebnisse der CuAAC der Alkine *rac*-**69** und *rac*-**70** mit diversen Azide **33a–j** und **106**.

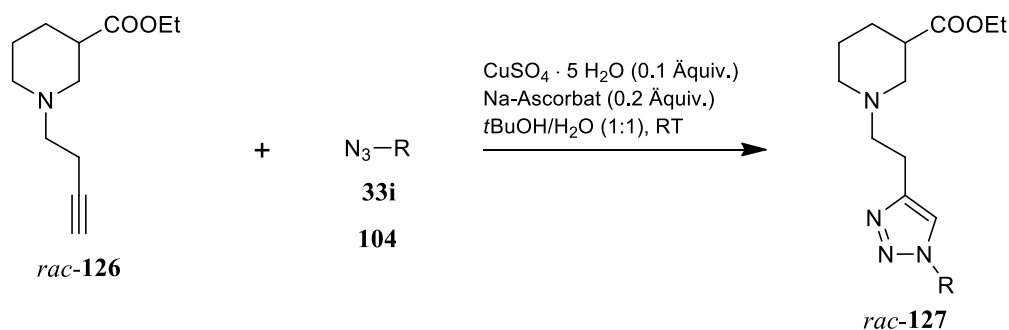
Eintrag	Alkin	Azid	R	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 69	33a		17	<i>rac</i> - 124a	78%
2	<i>rac</i> - 70			16	<i>rac</i> - 125a	99%
3	<i>rac</i> - 69	33b		25	<i>rac</i> - 124b	75%
4	<i>rac</i> - 69	33c		20	<i>rac</i> - 124c	89%
5	<i>rac</i> - 69	33d		20	<i>rac</i> - 124d	90%
6	<i>rac</i> - 69	33e		25	<i>rac</i> - 124e	82%
7	<i>rac</i> - 69	33f		48	<i>rac</i> - 124f	55%
8	<i>rac</i> - 69	33g		25	<i>rac</i> - 124g	83%
9	<i>rac</i> - 70			28	<i>rac</i> - 125g	85%
10	<i>rac</i> - 69	33h		18	<i>rac</i> - 124h	65%
11	<i>rac</i> - 70			18	<i>rac</i> - 125h	87%
12	<i>rac</i> - 69	33i		24	<i>rac</i> - 124i	73%
13	<i>rac</i> - 70			24	<i>rac</i> - 125i	98%
14	<i>rac</i> - 69	33j		28	<i>rac</i> - 124j	67%
15	<i>rac</i> - 70			7	<i>rac</i> - 125j	83%
16	<i>rac</i> - 69	106		14	<i>rac</i> - 124k	60%
17	<i>rac</i> - 70			16	<i>rac</i> - 125k	95%

Allg. Angaben zur Tab.: Das entsprechende Alkin wurde im LM-Gemisch suspendiert ($c = 0.05\text{--}0.08 \text{ M}$) und mit dem jeweiligen Azid (1.1–1.5 Äquiv.) bei RT umgesetzt. Die Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Produkt.

Ergänzend zu den 1,4-disubstituierten Triazolen *rac*-**121**–*rac*-**123**, die ausgehend von den Alkin-Grundkörpern *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58** (vgl. Tab. 9, Seite 54) hergestellt wurden, wollte ich zusätzlich den kettenkürzeren Alkin-Grundkörper 1-(But-3-in-1-yl)nipecotinsäureethylester (*rac*-**126**) exemplarisch mit 3,3-Diphenylpropylazid (**33i**) und 2-Biphenylazid (**104**) zu den entsprechenden Triazolen *rac*-**127i** bzw. *rac*-**127l** umsetzen, um zu sehen, ob sich die biologische Aktivität an den GABA-Transportern ändert, wenn durch die Verbindung des Linkers die Triazoleinheit mehr oder weniger Teil des Spacers wird.

Der Alkin-Grundkörper *rac*-**126** war bereits von E. Schaffert im Rahmen ihrer Dissertation hergestellt und mit Benzyl-, Adamantyl- bzw. Diphenylmethylazid zu den entsprechenden Triazolen in guten Ausbeuten umgesetzt worden.^[101]

Tab. 11 Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition des Alkins *rac*-**126**^[101] mit den Aziden **33i** und **104**.



Eintrag	Alkin	Azid	R	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute ^a
1	<i>rac</i> - 126 (c = 0.05 M)	33i (1.0 Äquiv.)		12	<i>rac</i> - 127i	72%
2	<i>rac</i> - 126 (c = 0.12 M)	104 (1.0 Äquiv.)		14	<i>rac</i> - 127l	41%

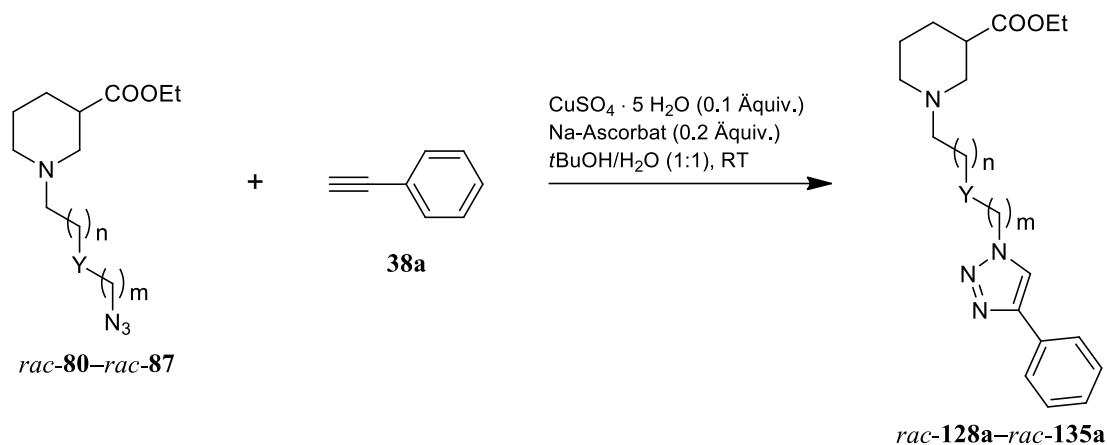
^a Es handelt sich um isolierte Ausbeuten.

Für die Synthese der 1,4-disubstituierten Triazole *rac*-**127i** bzw. *rac*-**127l** verwendete ich die Standardbedingungen für die CuAAC. Die Reaktion von *rac*-**126** mit dem primären Alkylazid **33i** lieferte *rac*-**127i** mit einer Ausbeute von 72% (Tab. 11, Eintrag 1), wohingegen *rac*-**127l** mit nur 41% Ausbeute aus *rac*-**126** und 2-Biphenylazid (**104**, vgl. Kapitel 4.1.3.2) hergestellt werden konnte (Tab. 11, Eintrag 2). DC-Kontrolle der Reaktion zeigte, dass es wahrscheinlich zu einer Zersetzung von **104** kam, was für Arylazide auch des Öfteren in der Literatur beschrieben wird.^[130]

Für die Herstellung der Zielverbindungen der allgemeinen Struktur *rac*-**29** (Schema 3, Seite 23), bei denen der Triazolring nicht über einen Kohlenstoff, sondern über den Stickstoff in *Position 1* mit dem Linker und damit mit der Nipecotinsäureeinheit verknüpft ist, waren zunächst die Nipecotinsäure-Grundkörper *rac*-**80**–*rac*-**87**, welche eine terminale Azidfunktion in der Seitenkette tragen, hergestellt worden (Kapitel 4.1.2, Seite 38), um sie dann mit passenden Alkinen in einer Cycloadditionsreaktion umzusetzen.

In Tab. 12 sind die Ergebnisse der Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition von Phenylacetylen **38a** mit den genannten Azid-Grundkörpern *rac*-**80**–*rac*-**87** wiedergegeben. Die „Click-Reaktion“ wurde unter den bewährten Bedingungen mit CuSO₄ und Natriumascorbat in einer *tert*-Butanol-Wasser-Mischung bei Raumtemperatur durchgeführt.^[93]

Tab. 12 Ergebnisse der CuAAC der Azid-Grundkörper *rac*-**80**–*rac*-**87** mit Phenylacetylen **38a**.



Eintrag	Azid	n	m	Y	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 80	0	0	CH ₂	5	<i>rac</i> - 128a	97%
2	<i>rac</i> - 81	0	1	CH ₂	3	<i>rac</i> - 129a	87%
3	<i>rac</i> - 82	1	1	CH ₂	4	<i>rac</i> - 130a	89%
4	<i>rac</i> - 83	1	2	CH ₂	12	<i>rac</i> - 131a	73%
5	<i>rac</i> - 84	1	2	O	4	<i>rac</i> - 132a	99%
6	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂	17	<i>rac</i> - 133a ^a	60%
7	<i>rac</i> - 86	1	3	O	16	<i>rac</i> - 134a	97%
8	<i>rac</i> - 87	2	2	O	16	<i>rac</i> - 135a	90%

Allg. Angaben zur Tab.: Das entsprechende Azid wurde im LM-Gemisch gelöst (c ~ 0.1 M) und mit Phenylacetylen **38a** (1.0–1.1 Äquiv.) bei RT umgesetzt. Die Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Produkt.

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Die 4-Phenyl-substituierten Triazole *rac*-**128a**–*rac*-**130a** und *rac*-**132a** konnte ich in sehr guten Ausbeuten (87% bis 99%) nach nur wenigen Stunden Reaktionszeit ausgehend von *rac*-**80**–*rac*-**82** und *rac*-**84** erhalten (Tab. 12, Eintrag 1–3 und 5).

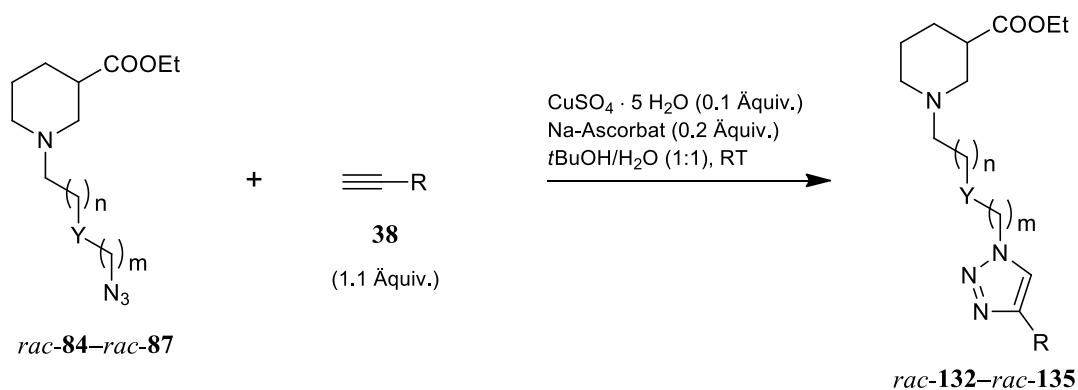
Die Cycloadditionsreaktionen von Phenylacetylen **38a** mit den längerkettigen Azid-Grundkörpern *rac*-**86** und *rac*-**87**, die eine Etherfunktion im Spacer tragen, gingen etwas langsamer und wurden deshalb über Nacht (16 h) laufen gelassen. Nach Aufreinigung erhielt ich Ausbeuten von 97% für *rac*-**134a** und 90% für *rac*-**135a** (Tab. 12, Eintrag 7 und 8).

Lediglich für die Synthese von *rac*-**131a** und *rac*-**133a** aus **38a** und den Azid-Grundkörpern *rac*-**83** bzw. *rac*-**85** fielen die Ausbeuten trotz einer Reaktionszeit von 12 bzw. 17 Stunden verhältnismäßig gering für eine „Click-Reaktion“ aus (73% bzw. 60%, Tab. 12, Eintrag 4 bzw. 6).

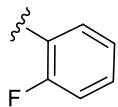
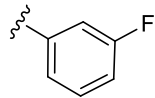
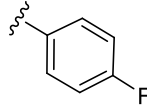
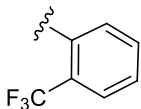
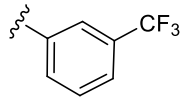
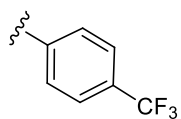
Eine Aussage über unterschiedliche Reaktivitäten der Azid-Grundkörper *rac*-**80**–*rac*-**87** in der CuAAC mit Phenylacetylen **38a** ist nicht pauschal möglich. Die Nipecotinsäurederivate mit Etherfunktion im Spacer (*rac*-**84**, *rac*-**86** und *rac*-**87**) lieferten sehr gute Ergebnisse, allerdings zeigte unter den Azid-Grundkörpern bspw. die Verbindung *rac*-**80** mit einem Alkylspacer ebenfalls eine nahezu quantitative Umsetzung mit **38a** zu *rac*-**128a** (Tab. 12, Eintrag 1).

Vor allem die längerkettigen 4-Phenyl-substituierten Triazolderivate in der homologen Reihe *rac*-**128a**–*rac*-**135a** zeigten die besten Ergebnisse in der biologischen Testung an den murinen GABA-Transportern. Deshalb setzte ich die längerkettigen Azid-Grundkörper *rac*-**84**–*rac*-**87** mit diversen weiteren Acetylenderivaten **38b–q** zu den entsprechenden 1,4-disubstituierten Triazolen *rac*-**132**–*rac*-**135** um (Tab. 13, Seite 60).

Als Azid-Grundkörper Verwendung fand hauptsächlich Ethyl 1-[2-(2-Azidoethoxy)ethyl]nipecotat (*rac*-**84**), das mit den Alkinen **38b–o** zu den 1,4-disubstituierten Triazolen *rac*-**132b–o** reagierte. Die Ausbeuten lagen bei exzellenten 90–99% (Tab. 13, Eintrag 1–2, 4–7, 12, 15–19 und 21) mit Ausnahme für die Umsetzung von *rac*-**84** mit 2,4-Dichlorphenylacetylen (**38h**) zu *rac*-**132h** (77%, Tab. 13, Eintrag 11).

Tab. 13 CuAAC der längerkettigen Azid-Grundkörper *rac*-**84**–*rac*-**87** mit diversen Alkinderivaten **38b–q**.

Eintrag	Azid	n	m	Y	Alkin	R	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38b		14	<i>rac</i> - 132b	99%
2	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38c		18	<i>rac</i> - 132c	92%
3	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂			17	<i>rac</i> - 133c ^a	60%
4	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38d		22	<i>rac</i> - 132d	93%
5	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38e		14	<i>rac</i> - 132e	93%
6	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38f		15	<i>rac</i> - 132f	95%
7	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38g		18	<i>rac</i> - 132g	90%
8	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂			17	<i>rac</i> - 133g ^a	60%
9	<i>rac</i> - 86	1	3	O			12	<i>rac</i> - 134g	81%
10	<i>rac</i> - 87	2	2	O			24	<i>rac</i> - 135g	88%
11	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38h		18	<i>rac</i> - 132h	77%
12	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38i		16	<i>rac</i> - 132i	99%
13	<i>rac</i> - 86	1	3	O			12	<i>rac</i> - 134i	99%
14	<i>rac</i> - 87	2	2	O			12	<i>rac</i> - 135i	99%
15	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38j		13	<i>rac</i> - 132j	99%
16	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38k		13	<i>rac</i> - 132k	93%

17	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38l		15	<i>rac</i> - 132l	90%
18	<i>rac</i> - 84	1	3	O	38m		15	<i>rac</i> - 132m	97%
19	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38n		12	<i>rac</i> - 132n	94%
20	<i>rac</i> - 86	1	3	O			28	<i>rac</i> - 134n	96%
21	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38o		12	<i>rac</i> - 132o	96%
22	<i>rac</i> - 86	1	3	O			20	<i>rac</i> - 134o	85%
23	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂	38p		17	<i>rac</i> - 133p ^a	23%
24	<i>rac</i> - 86	1	3	O	38q		16	<i>rac</i> - 134q	98%

Allg. Angaben zur Tab.: Das entsprechende Azid wurde im LM-Gemisch gelöst ($c \sim 0.1$ M) und mit dem jeweiligen Alkin (1.1 Äquiv.) bei RT meist über Nacht umgesetzt. Die Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Produkt.

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Im Rahmen der Bachelorarbeit wurden von J. Munding die Triazole *rac*-**133c**, *rac*-**133g** und *rac*-**133p** aus dem Azid-Grundkörper Ethyl 1-(6-Azidohexyl)nipecotat (*rac*-**85**) und den entsprechenden Alkinderivaten **38c**, **38g** und **38p** hergestellt. Die Umsetzung war gut (DC-Kontrolle der Reaktionen), doch fielen die isolierten Ausbeuten gering aus (Tab. 13, Eintrag 3, 8 und 23), was auf Probleme bei der Aufreinigung zurückgeführt werden kann und keine aussagekräftige Bewertung der Reaktion erlaubt.

Die isomeren Azid-Grundkörper *rac*-**86** und *rac*-**87**, die sich nur in der relativen Position des Sauerstoffatoms im Spacer unterscheiden, habe ich in guten Ausbeuten (81% bzw. 88%) mit 2-Naphthylacetylen (**38g**) zu *rac*-**134g** bzw. *rac*-**135g** (Tab. 13, Eintrag 9–10) bzw. in nahezu quantitativer Ausbeute (jeweils 99%) mit 3,4-Dichlorphenylacetylen (**38i**) zu *rac*-**134i** bzw. *rac*-**135i** (Tab. 13, Eintrag 13–14) umgesetzt.

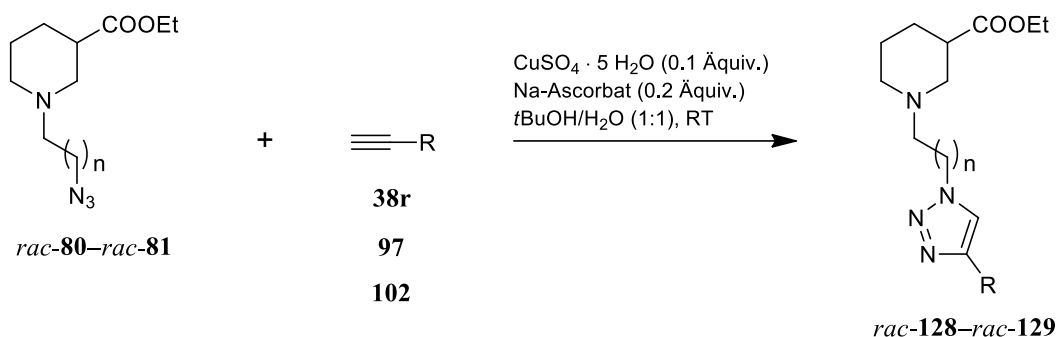
Des Weiteren war die Verbindung *rac*-**86** noch Ausgangspunkt für die Herstellung von *rac*-**134o** und *rac*-**134q** durch Reaktion mit *ortho*- bzw. *para*-Trifluormethylphenylacetylen (**38o** bzw. **38q**). Nach einer Reaktionszeit von 20 bzw. 16 Stunden und entsprechender Aufreinigung erhielt ich *rac*-**134o** in 85% und *rac*-**134q** in 98% Ausbeute (Tab. 13, Eintrag 22 bzw. 24).

Aus den kettenkürzeren Azid-Grundkörpern *rac*-**80** und *rac*-**81** sollten in Analogie zu dem in Tab. 11 (Seite 57) abgebildeten Triazol *rac*-**127l** ebenfalls Nipecotinsäurederivate mit Triaryl-Partialstruktur synthetisiert werden (Tab. 14).

In diesem Zusammenhang synthetisierte ich *rac*-**128s** und *rac*-**128t** aus *rac*-**80** und den Biphenylacetylenderivaten **97** bzw. **102** (vgl. Kapitel 4.1.3.1) entsprechend den Standard-Bedingungen für die CuAAC. Die Ausbeuten lagen bei 83% bzw. 76% (Tab. 14, Eintrag 2 und 3).

Für das kettenlängere Derivat wurde nur die Reaktion von *rac*-**81** mit dem zweifach chlorierten Biphenylacetylen **102** durchgeführt und *rac*-**129t** mit 78% Ausbeute erhalten (Tab. 14, Eintrag 4).

Tab. 14 CuAAC der kurzkettigen Azid-Grundkörper *rac*-**80**–*rac*-**81** mit den Alkinen **38r**, **97** und **102**.



Eintrag	Azid	n	Alkin	R	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 80	1	38r		17	<i>rac</i> - 128r	99%
2	<i>rac</i> - 80	1	97		3	<i>rac</i> - 128s	83%
3	<i>rac</i> - 80	1	102		29	<i>rac</i> - 128t	76%
4	<i>rac</i> - 81	2			29	<i>rac</i> - 129t	78%

Allg. Angaben zur Tab.: Das Azid *rac*-**80** bzw. *rac*-**81** wurde im LM-Gemisch gelöst ($c \sim 0.1 \text{ M}$) und mit dem entsprechenden Alkin (1.0–1.1 Äquiv.) bei RT umgesetzt. Die Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Produkt.

Das Triazol *rac*-**128r**, das in 4-Position einen 2-Bromphenylsubstituenten trägt, erschien interessant vor dem Hintergrund, dass hier eine weitere Derivatisierung, z.B. durch Suzuki-Miyaura-Kupplung mit diversen Arylboronsäuren, möglich sein sollte. Die Herstellung von *rac*-**128r** aus *rac*-**80** und 2-Bromphenylacetylen (**38r**) gelang unter den Standardbedingungen für die CuAAC mit 99% Ausbeute (Tab. 14, Eintrag 1).

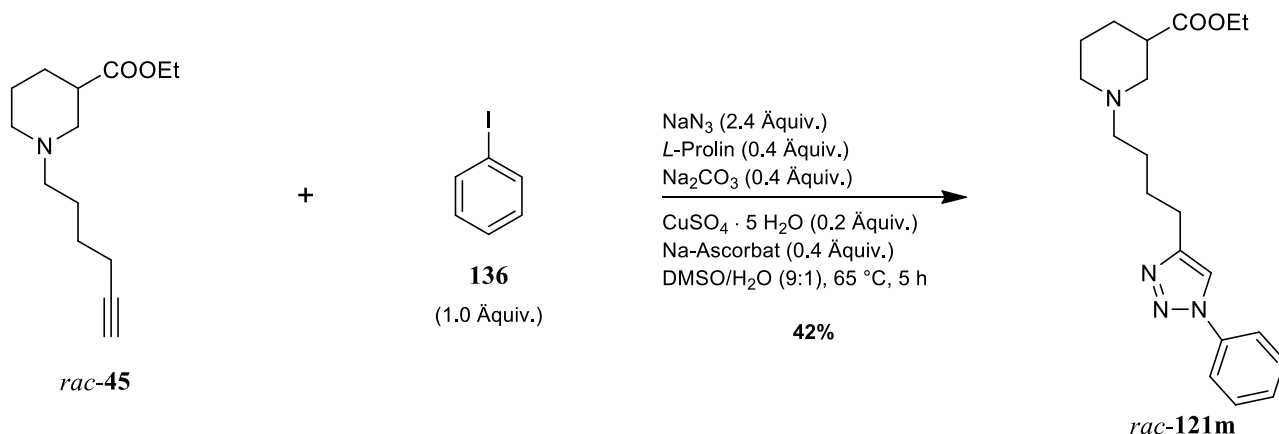
4.2.1.3 *In Situ* Generierung von Phenylazid und Cycloaddition mit Alkinen

Wie von Zhu *et al.* beschrieben können Arylazide aus Aryliodiden bzw. –bromiden durch Reaktion mit Natriumazid in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid als Katalysator hergestellt werden.^[147] Die Methode bietet damit eine Alternative zur gängigen Darstellung von Arylaziden aus Diazonium-Vorstufen,^[130] wie bspw. die von mir im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Synthese von 2-Azidobiphenyl (**104**, Schema 16, S. 45).

Da die Azid-Alkin-Cycloaddition (AAC) zur Darstellung von 1,4-disubstituierten Triazolen ebenfalls durch Cu(I)-Ionen (vgl. Kapitel 4.2.1.1) katalysiert wird und organische Azide im Vergleich zu Azid-Anionen um ein Vielfaches reaktiver in 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen sind,^[143] ist es möglich, die oben beschriebene Azidsynthese und die AAC in einer Eintopf-Synthese zu kombinieren.

Von Feldman *et al.* wurde eine praktikable Vorschrift für eine solche Eintopf-Synthese entwickelt,^[148] bei der die katalytisch aktiven Cu⁺-Ionen *in situ* aus Kupfer(II)-sulfat und Natriumascorbat als Reduktionsmittel generiert werden (vgl. Kapitel 4.2.1.2).

Auf diese Weise wollte ich Phenylazid **33m**, von dem bekannt ist, dass es zur Zersetzung neigt, *in situ* generieren und exemplarisch mit je einem Vertreter der Nipicotinsäure-Grundkörper mit terminaler Alkinfunktion, *rac*-**45** und *rac*-**69**, direkt zu den 1-Phenyl-substituierten Triazolderivaten *rac*-**121m** (Schema 21) bzw. *rac*-**124m** (Schema 22) umsetzen.



Schema 21 Eintopf-Synthese von *rac*-**121m** aus *rac*-**45**, Iodbenzol (**136**) und Natriumazid.^a

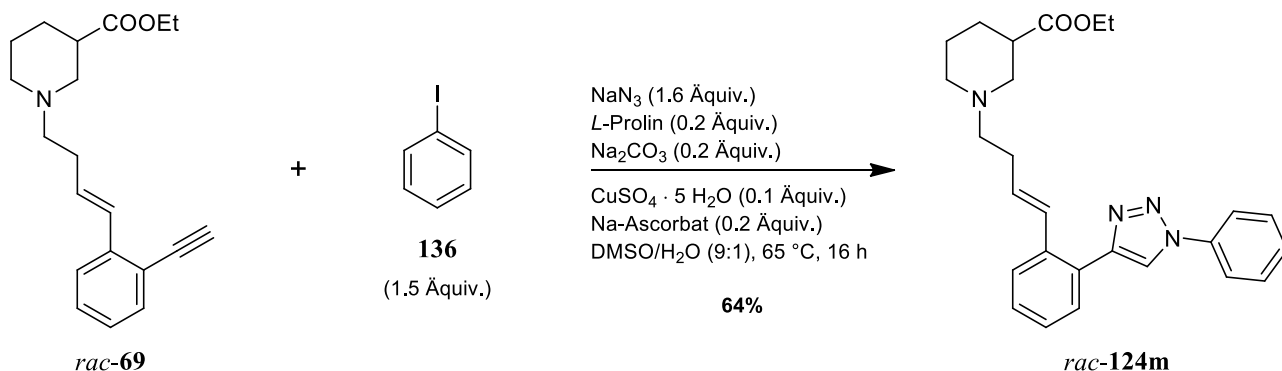
Für die Synthese von *rac*-**121m** in einer Eintopf-Reaktion wurden der Alkin-Grundkörper *rac*-**45** und Iodbenzol (**136**) in äquimolaren Mengen zusammen mit einem Überschuss an Natriumazid (2.4 Äquiv.) umgesetzt (Schema 21).

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Michaela Prothiwa hergestellt.

Als Katalysatorsystem fungierte CuSO_4 (0.2 Äquiv.) und das Reduktionsmittel Natriumascorbat (0.4 Äquiv.). Für die Stabilisierung der Cu^+ -Ionen hat sich das Natriumsalz der Aminosäure *L*-Prolin bewährt,^[147] das durch die Zugabe gleicher Teile (je 0.2 Äquiv.) von *L*-Prolin und Natriumcarbonat erzeugt wurde. Als Reaktionsmedium diente ein Lösungsmittelgemisch aus Dimethylsulfoxid (DMSO) und Wasser (9:1). Nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden bei 65 °C und anschließender Aufreinigung konnte das Triazolderivat *rac*-**121m** in 42% Ausbeute erhalten werden.

Wie eine Auswertung des ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte, waren noch beide Edukte, *rac*-**45** und **136**, in nennenswerten Mengen vorhanden. Die Reaktion war also nach 5 h nicht vollständig abgelaufen. Es ist vermutlich der erste Schritt dieser Eintopf-Synthese, die *in situ* Generierung von Phenylazid, der verhältnismäßig langsam verläuft und zu der niedrigen Ausbeute an Endprodukt, dem Triazol *rac*-**121m**, führt.

Um eine möglichst hohe Umsetzung des Alkin-Grundkörper *rac*-**69** zu erzielen, wurde deshalb für die zweite Eintopf-Synthese, die Darstellung von *rac*-**124m**, die Reaktionszeit auf 16 Stunden erhöht sowie ein Überschuss an Iodbenzol **136** (1.5 Äquiv.) und NaN_3 (1.6 Äquiv.), bezogen auf *rac*-**69**, eingesetzt. Die Menge an Katalysator CuSO_4 (0.1 Äquiv.) sowie an Natriumascorbat, Natriumcarbonat und *L*-Prolin (je 0.2 Äquiv.) wurde hingegen um die Hälfte reduziert (Schema 22).



Schema 22 Eintopf-Synthese von *rac*-**124m** aus *rac*-**69**, Iodbenzol (**136**) und Natriumazid.

Die Ausbeute an *rac*-**124m** konnte durch die so modifizierten Reaktionsbedingungen im Vergleich zu der in Schema 21 abgebildeten Eintopf-Synthese von *rac*-**121m** (42%) immerhin auf 64% (Schema 22) gesteigert werden, aber auch in diesem Fall waren nach der Reaktion noch erhebliche Mengen an den beiden Edukten *rac*-**69** und **136** vorhanden.

4.2.2 Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC)

4.2.2.1 Allgemeines zur Ruthenium(II)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition

Im Jahr 2005 konnte durch Zhang *et al.* mit der Entdeckung einer Ruthenium(II)-katalysierten Variante der Azid-Alkin-Cycloadditionen (RuAAC) eine leistungsfähige und generell anwendbare Methode zur regioselektiven Synthese von 1,5-disubstituierten Triazolen **112** aus organischen Aziden **33** und terminalen Alkinen **110** entwickelt werden (Schema 23, Seite 67).^[139]

Die RuAAC ist eine wichtige Ergänzung der Kupfer(I)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition, da sie anders als diese nicht zu den entsprechenden 1,4-disubstituierten Triazolen **111**, sondern regioselektiv zu den 1,5-disubstituierten Isomeren **112** führt (Schema 19, Seite 47).

Außerdem können bei Ruthenium(II)-katalysierten Cycloadditionsreaktionen auch interne Alkine **107** als Edukte verwendet werden, wodurch die Synthese voll substituierter Triazole in nur einem Schritt möglich ist.^[139] Allerdings können in solchen Fällen beide regioisomeren Triazole **108** und **109** entstehen, wenn unsymmetrisch substituierte interne Alkine **107** ($R^1 \neq R^2 \neq H$) als Edukte eingesetzt werden (Schema 18, Seite 46).^[140] Die von mir nach diesem Verfahren durchgeführten Synthesen 1,4,5-trisubstituierter Triazole sind in Kapitel 4.2.2.3 beschrieben.

Katalysatoren:

Auf der Suche nach effektiven Katalysatoren für die regioselektive Synthese 1,5-disubstituierter Triazole **112** durch Azid-Alkin-Cycloaddition wurde von V. V. Fokin und Mitarbeitern eine Reihe an Ruthenium(II)-Komplexen getestet, da diese bekanntermaßen viele Umsetzungen von Alkinen katalysieren.^[149]

Die besten Ergebnisse für die gewünschte Reaktion wurden mit Pentamethylcyclopentadienyl(Cp*)-Ruthenium(II)-chlorid-Komplexen der allgemeinen Formel $[Cp^*RuCl]$ (**139**) erzielt.^[139]

Essentiell für eine erfolgreiche Katalyse ist der elektronenreiche Ligand, das Cp*-Anion. Während des Katalysezyklus (Schema 23, Seite 14) können dadurch höhere formale Oxidationsstufen des Metallatoms stabilisiert werden.^[95]

Ein Austausch des mit fünf Methylgruppen substituierten Cp*-Anions im Komplex **137** (Abb. 12) durch ein unsubstituiertes Cyclopentadienyl-Anion (Cp^-) erniedrigte die katalytische Aktivität des Ruthenium(II)-Komplexes deutlich. Außerdem wurde für die Cycloaddition von Benzylazid mit Phenylacetylen mit dem Katalysator $CpRuCl(PPh_3)_2$ ein Gemisch der beiden möglichen

Regioisomere (Verhältnis $\sim 6:1$ von 1,5- zu 1,4-disubstituiertem Triazol) erhalten. Für einige Ruthenium(II)-Komplexe, wie z.B. $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ oder $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ wurde bei oben genannter Umsetzung gar ausschließlich das 1,4-disubstituierte Triazol als Produkt erhalten.^[139]

Die Gruppe um Fokin konnte auch zeigen, dass $[\text{Cp}^*\text{RuBr}]$ - und $[\text{Cp}^*\text{RuI}]$ -Komplexe deutlich weniger katalytisch aktiv sind als die analogen $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ -Komplexe. Behandelt man bspw. den $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ -Komplex mit Ag^+ -Ionen und fällt damit AgCl aus, so entsteht die kationische Form des Komplexes $[\text{Cp}^*\text{Ru}]^+$, von dem keinerlei katalytische Aktivität mehr ausgeht. Das Chlorid im Ruthenium-Komplex scheint also wichtig zu sein für eine erfolgreiche Katalyse bei der RuAAC.

Die Verwendung eines chelatierenden Liganden, z.B. Bis(diphenylphosphino)ethan, anstatt der beiden Triphenylphosphin-Liganden in **137** (Abb. 12), führt ebenfalls zum kompletten Verlust der katalytischen Aktivität des entsprechenden Ruthenium(II)-Komplexes.

In Abb. 12 sind zwei wichtige, kommerziell erhältliche Vertreter dieser Klasse, nämlich der Bis(triphenylphosphin)-Komplex $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**137**) und der Cyclooctadien-Komplex $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ (**138**), abgebildet.

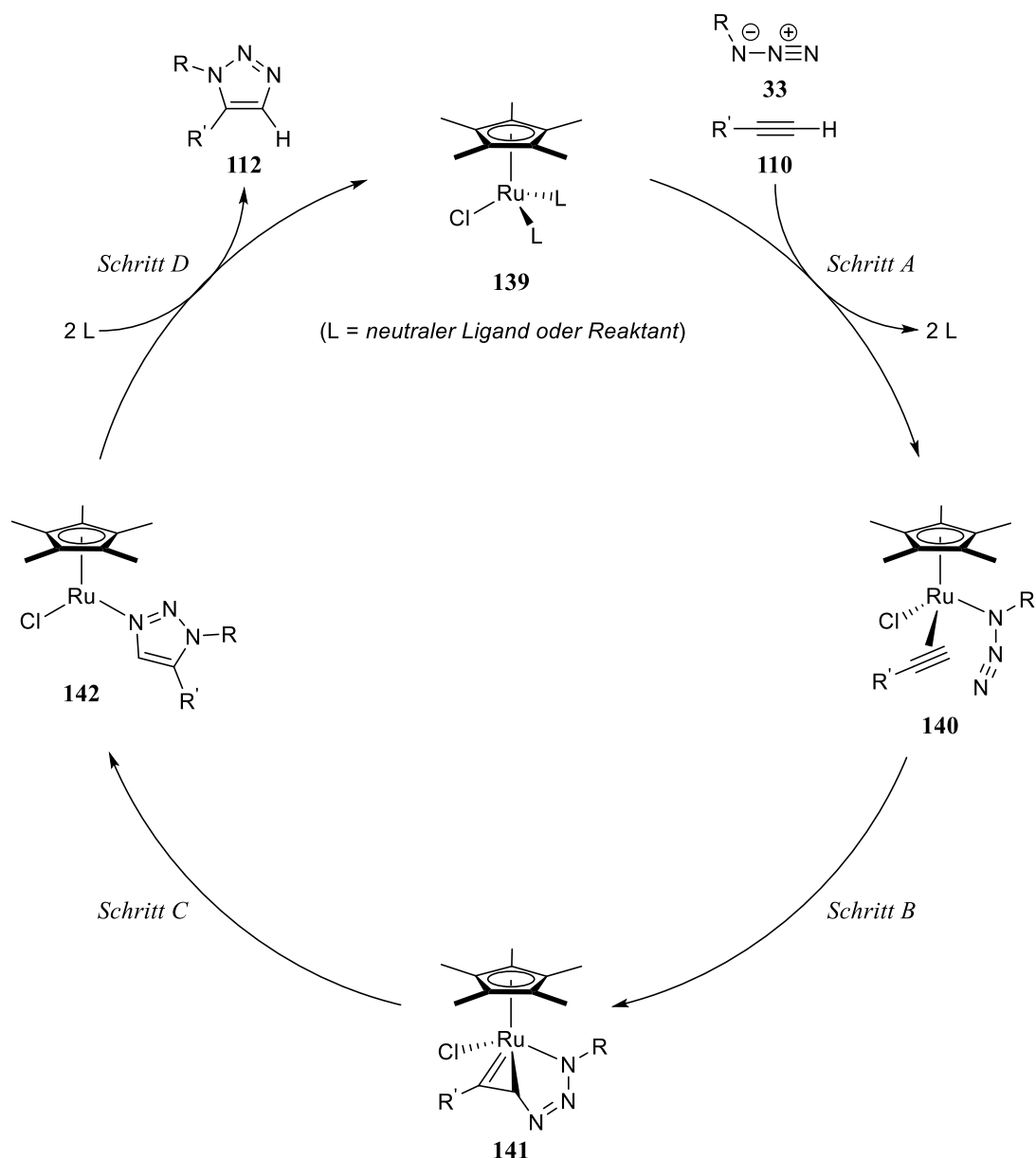


Abb. 12 Zwei häufig bei der RuAAC eingesetzte Komplexe $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**137**) und $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ (**138**).

Mechanismus:

Von Boren *et al.* wurde im Jahr 2008 ein Mechanismus für die Ruthenium(II)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition vorgeschlagen, der auf der Grundlage von DFT-Berechnungen und unter Einbeziehung der bis *dato* zur Verfügung stehenden experimentellen Daten ausgearbeitet wurde^[95]

In *Schritt A* erfolgt ein Austausch der Liganden im Ruthenium(II)-Komplex der allgemeinen Struktur $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ (**139**, Schema 23). Für die Koordination des organischen Azids **33** und des terminalen Alkins **110** an das Metallatom im aktivierten Komplex **140** sind theoretisch mehrere räumliche Orientierungen möglich. Energetisch begünstigt scheint eine Koordination des Azids **33** an das Ruthenium-Zentralatom über das Stickstoffatom proximal zum Rest R (*N-I* im Triazol) und eine entsprechende Orientierung des terminalen Alkins **110** im Raum zu sein, sodass dessen Rest R' möglichst wenig mit dem Rest R des Azids bzw. dem Cp^* -Liganden interagiert (Schema 23).



Schema 23 Von Boren *et al.* vorgeschlagener Mechanismus der RuAAC (ohne Berücksichtigung der Ladungen).^[95]

Eine entsprechende Orientierung der Edukte an das Ruthenium-Zentralatom, wie im aktivierten Komplex **140** dargestellt, ist Voraussetzung für die Regioselektivität der Azid-Alkin-Cycloaddition. In *Schritt B* des vorgeschlagenen Katalysezyklus (Schema 23) erfolgt nämlich die Ausbildung einer neuen C-N-Bindung, wodurch intermediär der sechsgliedrige Ruthenium-enthaltende Ring **141** entsteht.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die anschließende reduktive Eliminierung und Triazol-Bildung (*Schritt C*, Schema 23).

In *Schritt D* wird aus **142** das 1,5-disubstituierte Triazol **112** freigesetzt und der Katalysator **139** in seiner aktiven Form zurückerhalten, sodass der Katalysezyklus von neuem beginnen kann.

Reaktionsbedingungen:

Die Ruthenium(II)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC) ist weniger gut erforscht wie die Kuper(I)-katalysierte Variante (CuAAC, Kapitel 4.2.1.1).

Entscheidend für den Erfolg und die Regioselektivität bei der RuAAC ist die Wahl des Katalysators. [Cp*RuCl]-Komplexe haben sich durchgesetzt, allen voran die beiden käuflichen Ruthenium(II)-Komplexe Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**137**) und Cp*RuCl(COD) (**138**) (Abb. 12, Seite 66).

Für die im Rahmen dieser Arbeit von mir durchgeführten Cycloadditionsreaktionen verwendete ich den Bistriphenylphosphinkomplex **137**, weil dieser im Vergleich zu **138** an Luft stabil ist. Für den analogen Cyclooctadien-Komplex **138** wurden von Boren *et. al* hingegen leichte Vorteile bei der RuAAC mit internen Alkinen beschrieben.^[95]

Generell sind bei der RuAAC die sterischen Ansprüche an die eingesetzten Acetylenderivate relativ gering, da sowohl terminale Alkine (**110**) als auch interne Alkine (**107**) zu den 1,5-disubstituierten bzw. 1,4,5-trisubstituierten Triazolen umgesetzt werden können. Anders verhält es sich bei den als Edukte verwendeten Aziden (**33**): Primäre Azide reagieren deutlich besser bei der RuAAC als sekundäre oder tertiäre Azide. Bei letzteren wurde außerdem des Öfteren das Auftreten von Nebenreaktionen beobachtet.^[150]

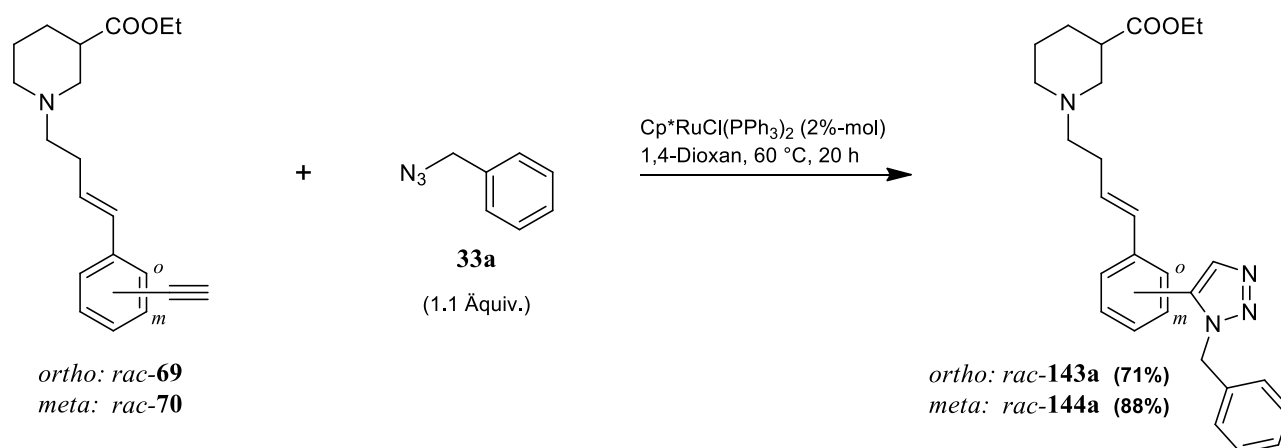
Die RuAAC wurde erfolgreich in einem großen Temperatur-Bereich durchgeführt (RT bis 110 °C). Als Reaktionsmedium eignen sich v.a. aprotische organische Lösungsmittel, bei protischen Lösungsmitteln wurde z.T. eine langsamere Umsetzung und das Auftreten von Nebenreaktionen beobachtet. Obwohl ein Ausschluss von Feuchtigkeit und Sauerstoff bei der RuAAC nicht zwingend erforderlich zu sein scheint,^[95] habe ich meine Reaktionen entsprechend der Standardvorschrift von Boren *et al.* unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Ich verwendete 2%-mol des Katalysators Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**137**), der mit dem Alkin-Edukt für 5 min bei RT in absolutem 1,4-Dioxan gerührt wurde. Erst dann wurde das zweite Edukt, das organische Azid (ggf. in 1,4-Dioxan gelöst) zugesetzt und der Reaktionsansatz auf 60 °C aufgeheizt. Die Reaktionen liefen meist über Nacht bzw. bis mittels dünnschichtchromatographischer Kontrolle eine ausreichende Umsetzung der Edukte detektiert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Kieselgel (SiO₂) filtriert und das so erhaltene Rohprodukt entsprechenden weiteren Reinigungsschritten – sofern nötig – unterzogen.

4.2.2.2 Synthese 1,5-disubstituierter Triazole aus Aziden und terminalen Alkinen

In diesem Kapitel sind die Synthesen aller von mir im Rahmen dieser Arbeit hergestellten 1,5-disubstituierten Triazole der allgemeinen Struktur **112** durch Ruthenium(II)-katalysierte Cycloaddition organischer Azide **33** mit terminalen Alkinen **110** beschrieben (vgl. Schema 19, S. 47).

Die RuAAC ausgehend von Nipecotinsäure-Grundkörpern mit Alkinfunktion (vgl. Kapitel 4.1.1) wurde nur exemplarisch für die beiden Nipecotinsäurederivate mit Ethinylphenylbutenyl-Seitenkette *rac*-**69** und *rac*-**70** (vgl. Kapitel 4.1.1.3, Seite 33) durchgeführt (Schema 24).



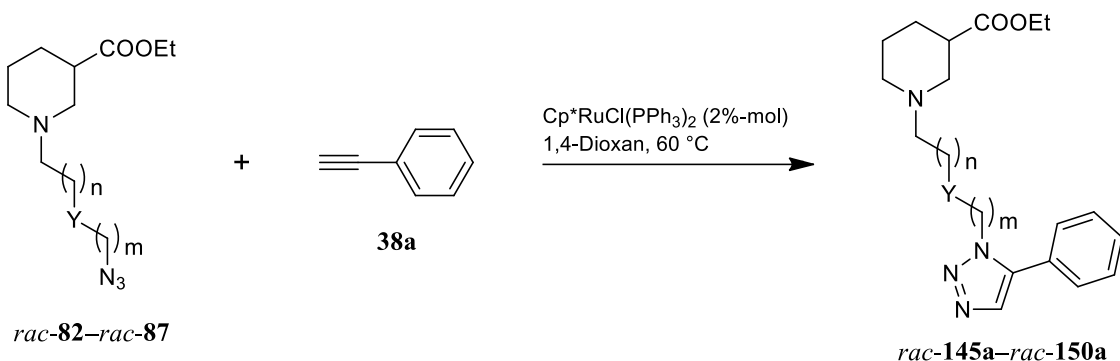
Schema 24 RuAAC zur Darstellung der 1-Benzyl-substituierten Triazole *rac*-**143a** und *rac*-**144a**.

Entsprechend den Standardbedingungen für die RuAAC ließ ich dafür die Alkine *rac*-**69** und *rac*-**70** mit einem leichten Überschuss Benzylazid (**33a**) in Gegenwart des Ruthenium(II)-Katalysators Cp* $\text{RuCl(PPh}_3)_2$ (**137**) in 1,4-Dioxan bei 60 °C für 20 Stunden reagieren. Nach beendeter 1,3-dipolarer Cycloadditionsreaktion konnte ich die entsprechenden 1-Benzyl-substituierten Triazolderivate erhalten, die über das C-5-Atom des Triazols mit der *ortho*-Position (*rac*-**143a**) bzw. der *meta*-Position (*rac*-**144a**) mit dem Phenylring des Linkers und damit der Nipecotinsäure-Grundeinheit verbunden sind (Schema 24).

Die Ausbeuten für die RuAAC waren gut für *rac*-**143a** (71%) und sehr gut für *rac*-**144a** (88%). Wie schon bei den Synthesen der analogen 1,4-disubstituierten Triazole *rac*-**124** und *rac*-**125** beobachtet (Tab. 10, Seite 56), zeigt der Grundkörper *rac*-**70** eine höhere Reaktivität bei Cycloadditionsreaktionen als das Analogon *rac*-**69**, allerdings ist eine generelle Aussage für die RuAAC aufgrund des Fehlens weiterer Beispiele nicht möglich.

In Tab. 15 ist die Ruthenium(II)-katalysierte Umsetzung der Nipicotinsäure-Grundkörper mit Azidfunktion *rac*-**82**–*rac*-**87** (vgl. Kapitel 4.1.2) mit Phenylacetylen (**38a**) zu den 1,5-disubstituierten Triazolderivaten *rac*-**145a**–*rac*-**150a** zusammengefasst.

Tab. 15 Ergebnisse der RuAAC der Azid-Grundkörper *rac*-**82**–*rac*-**87** mit Phenylacetylen **38a**.



Eintrag	Azid	n	m	Y	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 82	1	1	CH ₂	14	<i>rac</i> - 145a	88%
2	<i>rac</i> - 83	1	2	CH ₂	16	<i>rac</i> - 146a	51%
3	<i>rac</i> - 84	1	2	O	23	<i>rac</i> - 147a	82%
4	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂	17	<i>rac</i> - 148a ^a	86%
5	<i>rac</i> - 86	1	3	O	16	<i>rac</i> - 149a	91%
6	<i>rac</i> - 87	2	2	O	42	<i>rac</i> - 150a	99%

Allg. Angaben zur Tab.: Der Katalysator wurde mit Phenylacetylen **38a** (1.1 Äquiv. für Eintrag 2 sowie 4–6; 1.5 Äquiv. für Eintrag 1 und 3) in Dioxan für 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Azid-Grundkörpers in Dioxan (Endkonzentration 0.08–0.1 M) zugesetzt und auf 60 °C aufgeheizt. Es handelt sich um isolierte Ausbeuten.

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Für die Synthese der 5-Phenyl-substituierten Triazole *rac*-**145a**–*rac*-**150a**, die über das *N*-I des Triazols und einen aus vier bis sechs Atomen bestehenden Spacer mit dem Nipicotinsäureethylester (*rac*-**34**) verbunden sind, ging ich nach den oben genannten Bedingungen für die RuAAC vor (Tab. 15).

Die Azid-Grundkörper *rac*-**82**–*rac*-**87** wurden mit einem leichten Überschuss Phenylacetylen **38a** (1.1–1.5 Äquiv.) und dem für die RuAAC bewährten Katalysator Cp*RuCl(PPh₃)₂ (**137**) meist über Nacht (Tab. 15, Einträge 1–5) bzw. in einem Fall über das Wochenende (Eintrag 6) umgesetzt.

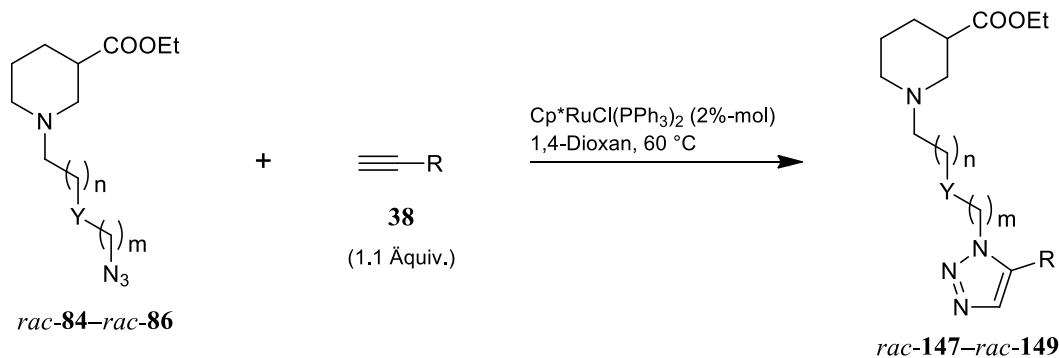
Die Ausbeuten für die Zielverbindungen lagen zwischen guten 82% für *rac*-**147a** (Tab. 15, Eintrag 3) und exzellenten 99% für *rac*-**150a** (Eintrag 6), lediglich *rac*-**146a** konnte nur mit einer Ausbeute von 51% isoliert werden (Eintrag 2).

Die niedrige Ausbeute bei der Synthese von *rac*-**146a** ist nicht auf eine mangelnde Umsetzung der Edukte (*rac*-**83** und **38a**) bei der RuAAC zurückzuführen. Vielmehr erwies sich die Aufreinigung des Rohprodukts als problematisch und verlustreich, während sich das Produkt laut ^1H NMR-Untersuchung des Rohprodukts nahezu quantitativ gebildet hatte.

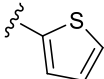
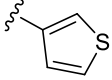
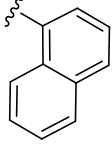
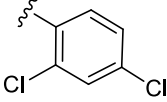
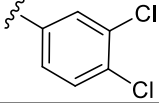
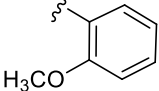
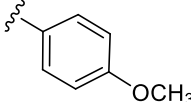
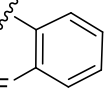
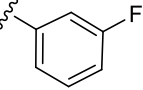
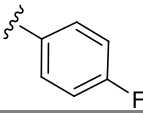
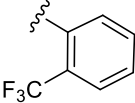
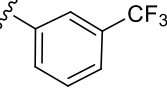
Während der Reaktion war es – vermutlich durch Undichtigkeiten des Reaktionsgefäßes – zur Oxidation des Phosphin-Liganden des Katalysators $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**137**) gekommen. Das so gebildete Triphenylphosphinoxid zeigte bei der Säulenchromatographie ein ähnliches Retentionsverhalten wie das gewünschte Produkt *rac*-**146a** und ließ sich dadurch nur schwer abtrennen, was sich negativ auf die Ausbeute an *rac*-**146a** auswirkte.

In Analogie zu den in Kapitel 4.2.1.2 beschriebenen Synthesen der 1,4-disubstituierten Triazole *rac*-**132**–*rac*-**135** durch CuAAC (Tab. 13, Seite 60) sollten die längerkettigen Azid-Grundkörper, allen voran *rac*-**84**, auch mit diversen weiteren Alkinderivaten (**38b**–**p**) in einer Ruthenium(II)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktion umgesetzt werden, um so eine möglichst große Anzahl an in 5-Position verschiedene Reste R tragende 1,5-disubstituierte Triazolderivate für die biologische Testung an den murinen GABA-Transportern mGAT1–4 zur Verfügung zu haben (*rac*-**147b**–**o**, *rac*-**148c**/**g**/**p** und *rac*-**149o**, Tab. 16).

Tab. 16 RuAAC der längerkettigen Azid-Grundkörper *rac*-**84**–*rac*-**86** mit verschiedenen Alkinen **38b**–**p**.



Eintrag	Azid	n	m	Y	Alkin	R	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38b		16	<i>rac</i> - 147b	76%
2	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38c		20	<i>rac</i> - 147c	97%
3	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂			17	<i>rac</i> - 148c ^a	75%
4	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38d		36	<i>rac</i> - 147d	68%

5	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38e		14	<i>rac</i> - 147e	93%
6	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38f		18	<i>rac</i> - 147f	83%
7	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38g		30	<i>rac</i> - 147g	91%
8	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂			17	<i>rac</i> - 148g^a	75%
9	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38h		28	<i>rac</i> - 147h	75%
10	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38i		16	<i>rac</i> - 147i	85%
11	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38j		36	<i>rac</i> - 147j	77%
12	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38k		22	<i>rac</i> - 147k	94%
13	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38l		15	<i>rac</i> - 147l	82%
14	<i>rac</i> - 84	1	3	O	38m		15	<i>rac</i> - 147m	98%
15	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38n		12	<i>rac</i> - 147n	94%
16	<i>rac</i> - 84	1	2	O	38o		20	<i>rac</i> - 147o	83%
17	<i>rac</i> - 86	1	3	O			38	<i>rac</i> - 149o	77%
18	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂	38p		17	<i>rac</i> - 148p^a	39%

Allg. Angaben zur Tab.: Der Katalysator wurde mit dem entsprechenden Alkin **38b–p** (1.1 Äquiv.) in Dioxan für 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Azid-Grundkörpers in Dioxan (Endkonzentration 0.07–0.1 M) zugesetzt und auf 60 °C aufgeheizt. Es handelt sich um isolierte Ausbeuten.

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Wie in Tab. 16 zu sehen ist, habe ich die 1,5-disubstituierten Triazole *rac*-**147b–o** aus dem Nipicotinsäurederivat *rac*-**84** und verschiedenen Alkinen **38b–o** unter Verwendung der Standardbedingungen für die RuAAC hergestellt. Die Ausbeuten lagen zwischen 68% und 98% (Eintrag 1–2, 4–7 und 9–16).

Die geringste Ausbeute in dieser Reihe lieferte die Ruthenium(II)-katalysierte Cycloaddition von *rac*-**84** mit 3-Pyridylacetylen **38d** (68% an *rac*-**147d**, Tab. 16, Eintrag 4), obwohl hier die Reaktionszeit auf insgesamt 36 Stunden verlängert wurde, nachdem nach 16 Stunden noch etwa die Hälfte an *rac*-**84** vorhanden war (DC-Kontrolle). Bei der säulenchromatographischen Reinigung konnte ich 23% des eingesetzten Edukts *rac*-**84** zurückerhalten, allerdings kein 3-Pyridylacetylen (**38d**), was die Schlussfolgerung nahe legt, dass **38d** Nebenreaktionen eingegangen ist. Außerdem könnte die geringe Ausbeute bei diesem Versuch der hohen Polarität des Produkts *rac*-**147d** [$R_f = 0.05$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 14:5:1)] geschuldet sein, wodurch sich die Verbindung bei der Chromatographie (SiO₂) nur unvollständig von der Säule eluieren ließ.

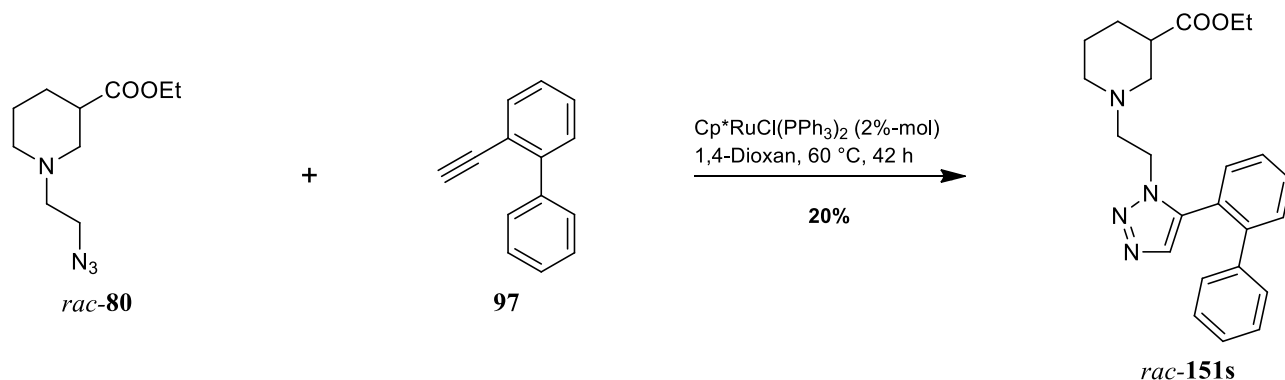
Vergleicht man die Ruthenium(II)-katalysierten Cycloadditionsreaktionen von *rac*-**84** und den Alkinen **38b–o** (Tab. 16, Seite 71) mit der analogen Kupfer(I)-katalysierten AAC – der sogenannten „Click-Reaktion“ – zur Synthese der 1,4-disubstituierten Triazole *rac*-**132b–o** (Tab. 13, Seite 60), so wurden interessanterweise ähnliche Ausbeuten erhalten – abgesehen von der oben besprochenen Synthese von *rac*-**147d** (68% Ausbeute). Das analoge 1,4-disubstituierten Triazol *rac*-**132n** erhielt ich hingegen mit 93% Ausbeute, möglicherweise deshalb, weil nach der CuAAC keine weitere säulenchromatographische Aufreinigung mehr nötig war.

Besonders erwähnenswert sind die nahezu quantitativen Umsetzungen von *rac*-**84** und Cyclopropylacetylen **38c** respektive 3-Fluorphenylacetylen **38m** bei der RuAAC zur Darstellung der 1,5-disubstituierten Triazole *rac*-**147c** (97%, Tab. 16, Eintrag 2) bzw. *rac*-**147m** (98%, Tab. 16, Eintrag 14).

Die Triazole *rac*-**148c**, *rac*-**148g** und *rac*-**148p** hat J. Munding im Rahmen seiner Bachelorarbeit analog durch RuAAC aus dem Nipicotinsäure-Grundkörpers *rac*-**85** und den Alkinen Cyclopropyl- (**38c**), 2-Naphthyl- (**38g**) und 3-Fluorphenylacetylen (**38p**) hergestellt. Die Ausbeuten an *rac*-**148c** und *rac*-**148g** waren mit 75% gut (Tab. 16, Eintrag 3 und 8). Lediglich die Verbindung *rac*-**148p** (Eintrag 18) konnte nur mit 39% isoliert werden. Die Umsetzung der Edukte (DC-Kontrolle) bei der Synthese von *rac*-**148p** war zufriedenstellend, doch kam es zu Problemen bei der Aufreinigung, weshalb die isolierte Ausbeute relativ gering ausfiel.

Den Azid-Grundkörper *rac*-**86** habe ich nur exemplarisch mit 2-(Trifluormethyl)acetylen (**38o**) unter Ruthenium-Katalyse zum 1,5-disubstituierten Triazol *rac*-**149o** umgesetzt. Für die Zielverbindung *rac*-**149o** konnte ich eine Ausbeute von 77% erzielen (Tab. 16, Eintrag 17).

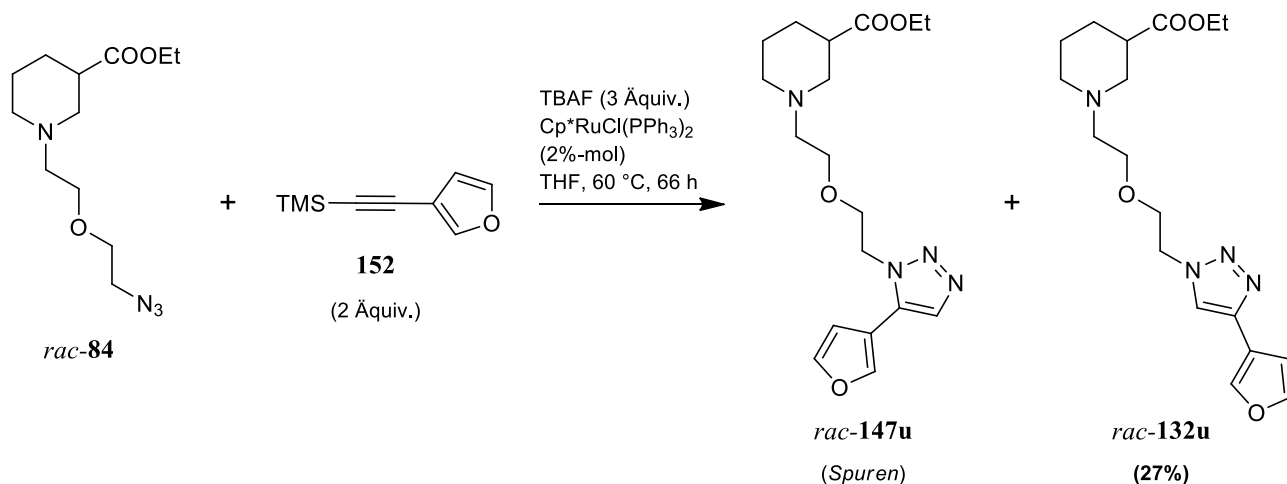
In Analogie zu der in Tab. 14 (Seite 62) aufgeführten Synthese des in 4-Position mit einem Biphenylrest substituierten Triazols *rac*-**128s** wurde von mir ebenfalls der Azid-Grundkörper *rac*-**80** mit 2-Biphenylacetylen (**97**) in einer Ruthenium(II)-katalysierten Cycloaddition umgesetzt, um das 1,5-disubstituierte Triazol *rac*-**151s** zu erhalten.



Schema 25 Ruthenium(II)-katalysierte Cycloadditionsreaktion von *rac*-**80** und **97**.

Die Ausbeute bei der Synthese von *rac*-**151s** fiel mit 20% deutlich geringer aus als bei der analogen Kupfer(I)-katalysierten Reaktion (83%, Tab. 14, Eintrag 2). Möglicherweise kam es in Gegenwart von Ruthenium zu Nebenreaktionen. Bei der dünnschichtchromatographischen Verfolgung der Reaktion konnte eine Vielzahl von nicht genauer analysierten Nebenprodukten detektiert werden, wohingegen die beiden Edukte komplett verbraucht waren.

Ein überraschendes Ergebnis erhielt ich für den in Schema 26 abgebildeten Versuch, bei dem ich das TMS-geschützte Acetylderivat **152** *in situ* durch TBAF entschützen wollte, um das zur Zersetzung neigende 3-Ethynylfuran freizustellen, welches dann sofort in einer Ruthenium(II)-katalysierten Cycloadditionsreaktion mit dem Azid-Grundkörper *rac*-**84** zum in 5-Position mit Furan substituierten Triazol *rac*-**147u** abreagieren sollte (Schema 26).



Schema 26 *In situ* Entschützung von **152** und Ruthenium(II)-katalysierte Cycloaddition mit *rac*-**84**.

Wie in Schema 26 zu sehen, setzte ich *rac*-**84** direkt mit **152** in Gegenwart von TBAF (3 Äquiv. einer 1 M Lösung in THF) und dem Ruthenium-Katalysator Cp*RuCl(PPh₃)₂ (2%-mol) in absolutem THF als Lösungsmittel bei 60 °C für 66 Stunden um.

Bei der oben beschriebenen Reaktion sind – wenn überhaupt – nur Spuren des 1,5-disubstituierten Triazols *rac*-**147u** entstanden. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion zeigte einen sehr kleinen Spot (neben dem Spot des Regioisomers *rac*-**132u**), der einen für 1,5-disubstituierte Triazole dieser Struktur passenden *R_F*-Wert aufwies, doch konnte die Verbindung nicht isoliert werden. Andererseits konnte ich das regioisomere 1,4-disubstituierte Triazol *rac*-**132u** mit 27% Ausbeute nach entsprechender Säulenchromatographie erhalten. Die Struktur von *rac*-**132u** konnte ich eindeutig durch NMR-Spektroskopie (NOE- und HMBC-Experimente) belegen.

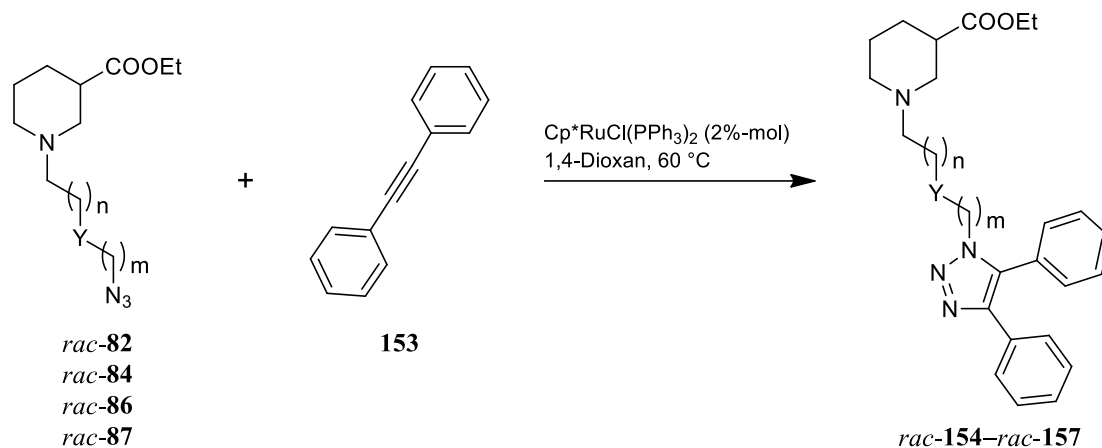
Trotz der Ruthenium-Katalyse kam es folglich zur Bildung eines 1,4-disubstituierten Triazols. Möglicherweise verlief die Entschützung des TMS-geschützten Acetylderivat **152** langsam, sodass das interne Alkin **152** mit dem Azid-Grundkörper *rac*-**84** direkt zum 1,4,5-trisubstituierten Triazolderivat umgesetzt wurde und erst dann die Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppe erfolgte. Da bei der RuAAC von unsymmetrisch substituierten internen Alkinen bekanntermaßen beide möglichen voll substituierten Triazole entstehen können (vgl. Kapitel 4.2.2.1), wäre dies eine Erklärung für die bei dieser Reaktion beobachtete Regiochemie.

4.2.2.3 Synthese 1,4,5-trisubstituierter Triazole aus Aziden und internen Alkinen

Bei der Ruthenium(II)-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC) können organische Azide **33** nicht nur mit terminalen Alkinen **110** zu 1,5-disubstituierten Triazolen (vgl. voriges Kapitel), sondern auch mit internen Alkinen **107** zu den entsprechenden 1,4,5-trisubstituierten Triazolderivaten umgesetzt werden (vgl. Schema 18, Seite 46).

In Tab. 17 ist die Herstellung der 4,5-Diphenyl-substituierten Triazole *rac*-**154**–*rac*-**157**, die über *N*-1 des Triazols mit dem Spacer und folglich mit der Nipecotinsäureeinheit verbunden sind, veranschaulicht.

Tab. 17 Ruthenium(II)-katalysierte Synthese der 1,4,5-trisubstituierten Triazolderivate *rac*-**154**–*rac*-**157**.



Eintrag	Azid	N	M	Y	Zeit [h]	Triazol	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 82	1	1	CH ₂	22	<i>rac</i> - 154	62%
2	<i>rac</i> - 84	1	2	O	16	<i>rac</i> - 155	98%
3	<i>rac</i> - 86	1	3	O	32	<i>rac</i> - 156	95%
4	<i>rac</i> - 87	2	2	O	17	<i>rac</i> - 157	81%

Allg. Angaben zur Tab.: Der Katalysator wurde mit Diphenylacetylen **153** (1.0 Äquiv. für Eintrag 1; 1.1 Äquiv. für Eintrag 2–4) in Dioxan für 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Azid-Grundkörpers in Dioxan (Endkonzentration 0.1 M für Eintrag 1; 0.05 M für Eintrag 2–4) zugesetzt und auf 60 °C aufgeheizt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Produkt.

Für die Darstellung der voll substituierten Triazole *rac*-**154**–*rac*-**157** (Tab. 17) ging ich nach der Methode, die sich schon für die Synthese der 1,5-disubstituierten Triazole (vgl. Kapitel 4.2.2.2) bewährt hatte, vor.

Zuerst wurde Diphenylacetylen (**153**) in 1,4-Dioxan gelöst, mit 2 Mol-% des Ruthenium-Katalysators $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (**137**, Abb. 12, Seite 66) versetzt und das Reaktionsgemisch für 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des entsprechenden Azid-Grundkörpers der allgemeinen Struktur *rac*-**37** zugegeben und die Reaktion bei 60 °C bis zur vollständigen Umsetzung des Azids (DC-Kontrolle) laufen gelassen.

Die meisten Reaktionen waren über Nacht komplett, nur bei der Synthese von *rac*-**156** musste die Reaktionszeit um weitere 16 h auf insgesamt 32 h verlängert werden (Tab. 17, Eintrag 3), da nach 16 h noch nicht alles Edukt (*rac*-**86**) umgesetzt hatte. Schlussendlich konnte ich aber das gewünschte Produkt (*rac*-**156**) mit einer sehr guten Ausbeute von 95% erhalten.

Für die regioisomere Verbindung, bei der das Sauerstoffatom im Spacer um eine Position verschoben ist, *rac*-**157**, konnte ich eine Ausbeute von 81% erzielen (Tab. 17, Eintrag 4).

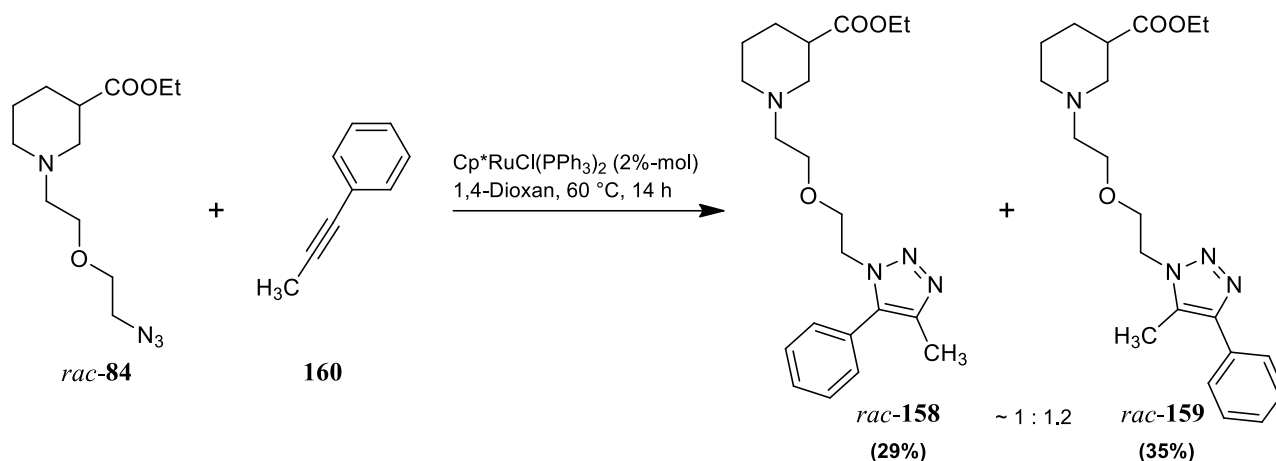
Das kürzerkettige Analogon von *rac*-**156**, das Nipecotinsäurederivat *rac*-**155**, konnte ich in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten (98%, Tab. 17, Eintrag 2).

Die niedrigste Ausbeute in der Serie der in Tab. 17 zusammengefassten Versuche lieferte die Umsetzung von 1-(4-Azidobutyl)nipecotinsäureethylester (*rac*-**82**) mit Diphenylacetylen (**153**). Nach einer aufwendigen Aufreinigung erhielt ich nur 62% des gewünschten Triazols *rac*-**154** (Tab. 17, Eintrag 1). Im Vergleich zu den anderen Versuchen hatte ich hier keinen Überschuss des Alkins (1.0 Äquiv. von **153**) verwendet und die Reaktionslösung war mit 0.1 M in etwa doppelt so konzentriert. Beide Faktoren können mögliche Gründe für die niedrigere Ausbeute und das bei der DC-Kontrolle beobachtete Entstehen von Nebenprodukten sein.

Ähnlich wie bei der thermischen Azid-Alkin-Cycloaddition können bei der Ruthenium(II)-katalysierten Cycloaddition von organischen Aziden **33** und unsymmetrisch substituierten internen Alkinen **107** ($\text{R}^1 \neq \text{R}^2 \neq \text{H}$) zwei regioisomere Triazole **108** und **109** entstehen (Schema 18, Seite 46).

Ob und wenn ja, in welchem Verhältnis, die beiden Regioisomere entstehen, hängt davon ab, welche räumliche Orientierung das Alkin im aktivierten Ruthenium-Komplex **140** bevorzugt einnimmt (Schema 23, Seite 67). Für Propargylalkohole oder -amine wurde eine sehr hohe Regioselektivität beobachtet und meist nur eines der beiden möglichen Triazole erhalten.^[140] Ein möglicher Grund hierfür könnte laut Boren *et al.* die Ausbildung einer starken Wasserstoff-Brücke zwischen der OH- bzw. NH_2 -Gruppe und dem Chlorid-Liganden im Ruthenium-Komplex **140** sein.^[95]

Fehlt ein solcher dirigierender Effekt, erhält man bei der RuAAC ein Produktgemisch, wie z.B. bei der von mir durchgeführten Cycloaddition des Azids *rac*-**84** mit 1-Phenylpropin **160** (Schema 27).



Schema 27 Ruthenium(II)-katalysierte Cycloaddition von *rac*-84 und 1-Phenylpropin (**160**).

Entsprechend den Standardbedingungen für die RuAAC setzte ich den Azid-Grundkörper *rac*-84 mit einem leichten Überschuss an 1-Phenylpropin (1.1 Äquiv. von **160**) unter Verwendung des Katalysators Cp*RuCl(PPh₃)₂ für 14 Stunden bei 60 °C um. Die Reaktion lieferte die beiden regioisomeren Triazole *rac*-158 und *rac*-159 zu annähernd gleichen Teilen (Verhältnis ~ 1:1.2) mit einer Gesamtausbeute von 64%.

Die Struktur der beiden Regioisomere konnte ich durch Auswertung der NMR-Spektren eindeutig belegen. Im HMBC-Spektrum zeigt bei beiden Isomeren nur C-5 des Triazols – und nicht C-4 – eine Kopplung zu der dem Triazol benachbarten CH₂-Gruppe des Spacers. Beim Molekül *rac*-158 erhält man für das quartäre Kohlenstoffatom C-5 (135.27 ppm) außerdem ein Signal, das durch die Kopplung zu den *ortho*-Phenyl-H erzeugt wird. Der Phenyl-Substituent des Triazols muss sich folglich an C-5 befinden. Für *rac*-159 fehlt ein solches Signal. Ergänzend wurden NOE-Experimente durchgeführt, wodurch diese Zuordnung weiter bestätigt wurde.

Bei der in Schema 27 abgebildeten Cycloadditionsreaktion scheint die Bildung von *rac*-159 leicht bevorzugt zu sein (Verhältnis der Regioisomere *rac*-158 zu *rac*-159 ~ 1:1.2), eine Tendenz, die auch schon von Majireck *et al.* für die Reaktion von Benzylazid mit Alkylphenylacetylenen beobachtet wurde. Im konkreten Fall, der Cycloaddition von Benzylazid (**33a**) und 1-Phenylpropin (**160**), war das Verhältnis 38:62 zu Gunsten des Regioisomers, bei dem der Phenylrest an C-4 und die Methylgruppe an C-5 gebunden ist (1-Benzyl-5-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol).^[140]

4.3 Darstellung der freien Carbonsäuren

Abschließend sollten die von mir im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Nipecotinsäureethylester (vgl. Kapitel 4.1 und 4.2) in die entsprechenden freien Carbonsäuren – also *N*-substituierte Derivate der Piperidin-3-carbonsäure [(*RS*)-**12**] – überführt werden, denn für die inhibitorische Aktivität an den GABA-Transportern ist eine saure funktionelle Gruppe meist Voraussetzung (vgl. Kapitel 2.2).

Für die Hydrolyse der Esterfunktion wurde in den allermeisten Fällen die unter Kapitel 4.3.1 beschriebene basenkatalysierte Verseifung gewählt.

Triazolderivate, die mit einer Benzhydrylgruppe an *N*-1 des Triazols substituiert sind, wollte ich zusätzlich einer salzsauren Hydrolyse unterziehen. Da die Benzhydrylgruppe unter sauren Bedingungen nicht stabil ist und abgespalten wird, ergab sich dadurch die Möglichkeit, exemplarisch einige monosubstituierte Triazolderivate herzustellen und diese zusätzlich auf ihre biologische Aktivität an den murinen GABA-Transportern mGAT1–4 zu testen (Kapitel 4.3.2).

4.3.1 Basische Hydrolyse der Ethylester

Die basenkatalysierte Hydrolyse der Nipecotinsäureethylesterderivate erfolgte unter Verwendung von 2.5–6 Äquivalenten wässriger Natronlauge (2 M bzw. für relativ große Ansätze 12 M). Sofern nötig, wurde MeOH oder EtOH als Lösungsvermittler zugesetzt. Die Reaktionen wurden bei RT meist über Nacht durchgeführt.

Wenn die Reaktionskontrolle mittels DC kein Edukt mehr zeigte, wurde vorsichtig mit wässriger HCl (2 M) und Phosphatpuffer (1 M; pH = 7) neutralisiert. Die von mir auf diese Weise hergestellten freien Aminosäuren, die nun in ihrer zwitterionischen Form vorliegen sollten, konnten aufgrund der hohen Polarität der Reste (Triazol-Partialstruktur mit hohem Dipolmoment) meist nicht oder nur unzureichend mit einem organischen Lösungsmittel aus der neutralen wässrigen Lösung extrahiert werden, weshalb nach einer Methode von Anderson *et al.* ein großer Überschuss (> 50 Volumenteile) CH₂Cl₂ zugesetzt und die wässrige Phase mit MgSO₄ weggetrocknet wurde. So konnten die Nipecotinsäurederivate in die organische Phase überführt und nach Einengen des Lösungsmittels meist als ölige Rückstände erhalten werden. Durch Aufnahme in bidestilliertem Wasser und anschließender Gefriertrocknung konnten die gewünschten Produkte als Feststoffe in ihrer Neutralform gewonnen werden.

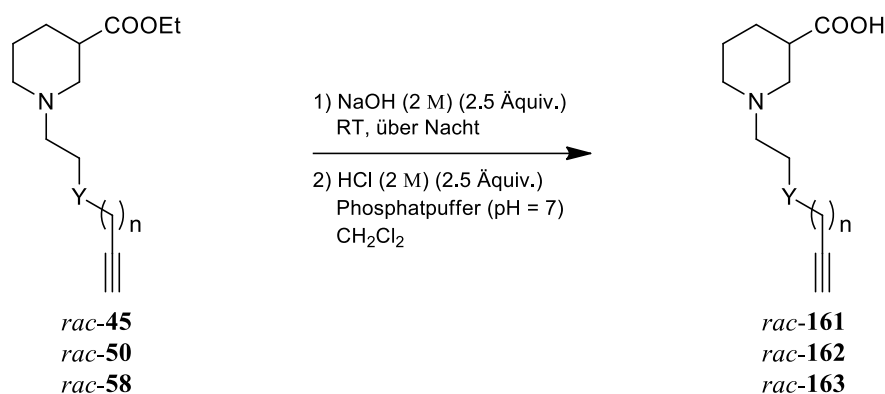
4.3.1.1 Hydrolyse der Esterfunktion der Nipecotinsäure-Grundkörper

Die Ausgangsverbindungen für die Triazolsynthesen, die Nipecotinsäure-Grundkörper mit einem Alkynyl- bzw. ω -Azidoalkylrest, deren Herstellung in den Kapiteln 4.1.1 bzw. 4.1.2 besprochen wurden, sollten zum Einen als Ethylester und zum Anderen als freie Säuren an den GABA-Transportern getestet werden, um so einen Vergleich zu den eigentlichen Zielverbindungen, den Nipecotinsäurederivaten mit einer Triazol-Partialstruktur (vgl. Kapitel 4.3.1.2), ziehen zu können.

In diesem Kapitel ist die Überführung der Nipecotinsäure-Grundkörper in die Verbindungen mit freier Säurefunktion, *rac*-**161**–*rac*-**174**, durch Spaltung der Esterfunktion zusammengefasst.

Tab. 18 zeigt die Ergebnisse der basenkatalysierten Hydrolyse der Nipecotinsäureethylesterderivate, die terminal im Spacer eine Alkinfunktion tragen, nämlich von *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58**.

Tab. 18 Basenkatalysierte Hydrolyse der Nipecotinsäureethylester *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58**.



Eintrag	Edukt	Y	n	LM	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 45	CH ₂	1	–	24	<i>rac</i> - 161 ^a	81%
2	<i>rac</i> - 50	O	1	–	24	<i>rac</i> - 162	81%
3	<i>rac</i> - 58	O	2	EtOH	18	<i>rac</i> - 163	99%

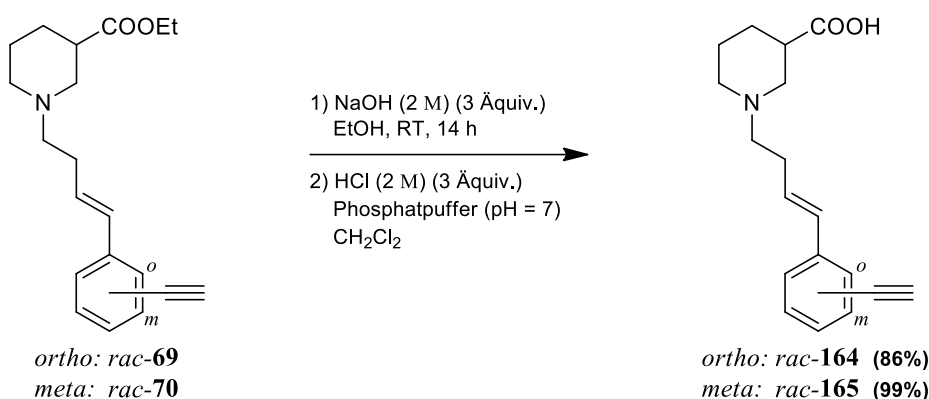
^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Michaela Prothiwa durchgeführt.

Durch Behandlung von *rac*-**45** und *rac*-**50** mit 2.5 Äquiv. Natronlauge (2 M) für 24 Stunden bei RT und anschließender Aufarbeitung konnten die freien Carbonsäuren *rac*-**161** und *rac*-**162** mit je 81% Ausbeute erhalten werden (Tab. 18, Eintrag 1–2).

Bei der analogen Umsetzung von *rac*-**58** konnte ich hingegen das gewünschte Produkt *rac*-**163** nach 18 h Reaktionszeit fast quantitativ erhalten (99%, Tab. 18, Eintrag 3). Möglicherweise wirkte sich hier der Zusatz von EtOH positiv aus, weshalb fortan bei (fast) allen Hydrolysen EtOH (oder MeOH) als Lösungsvermittler zugesetzt wurde.

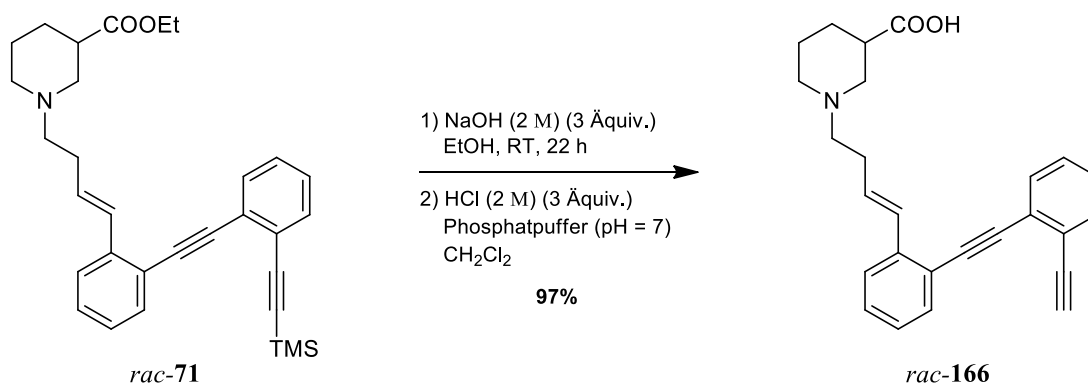
Die beiden zueinander regioisomeren Grundkörper, die in *ortho*- (*rac*-**69**) bzw. *meta*-Position (*rac*-**70**) des Phenylrings mit einer Alkinfunktion substituiert sind, wurden mit NaOH (3 Äquiv.) in EtOH als Lösungsmittel bei RT für 14 h behandelt (Schema 28).

Nach entsprechender Aufarbeitung konnte ich die freien Nipecotinsäurederivate in guter (86% für *rac*-**164**) bzw. sehr guter (99% für *rac*-**165**) Ausbeute erhalten.



Schema 28 Verseifung der Nipecotinsäure-Grundkörper mit Ethinylphenylbutenyl-Seitenkette *rac*-**69** und *rac*-**70**.

Das bei der Herstellung des Nipecotinsäure-Grundkörpers *rac*-**69** bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung von *rac*-**42** mit **66** (Schema 11, Seite 36) mitentstandene Nebenprodukt *rac*-**71** sollte ebenfalls hydrolysiert werden und an den GABA-Transportproteinen getestet werden.

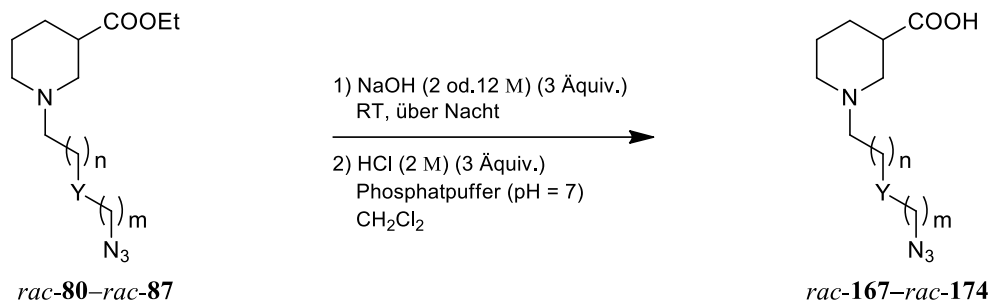


Schema 29 Simultane Desilylierung und Verseifung des Nebenprodukts *rac*-**71**.

Unter den Standardbedingungen für die basenkatalysierte Hydrolyse wurde in nur einem Schritt die Trimethylsilyl-Schutzgruppe des Alkins abgespalten und auch die Ethylesterfunktion von *rac*-**71** verseift. Die Reaktion lieferte die Verbindung *rac*-**166** mit 97% in fast quantitativer Ausbeute (Schema 29).

Tab. 19 gibt eine Übersicht über die Verseifung der Nipecotinsäure-Grundkörper mit terminaler Azidfunktion, *rac*-**80**–*rac*-**87**, zu den entsprechenden freien Aminosäuren *rac*-**167**–*rac*-**174**.

Tab. 19 Basische Hydrolyse der Azid-Grundkörper *rac*-**80**–*rac*-**87** zu den freien Aminosäuren *rac*-**167**–*rac*-**174**.



Eintrag	Edukt	n	m	Y	LM	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 80	0	0	CH ₂	EtOH	62	<i>rac</i> - 167	20%
2	<i>rac</i> - 81	0	1	CH ₂	EtOH	11	<i>rac</i> - 168	74%
3	<i>rac</i> - 82	1	1	CH ₂	MeOH	19	<i>rac</i> - 169	84%
4	<i>rac</i> - 83	1	2	CH ₂	MeOH	8	<i>rac</i> - 170	99%
5	<i>rac</i> - 84	1	2	O	–	24	<i>rac</i> - 171	32%
6	<i>rac</i> - 85	1	3	CH ₂	MeOH	18	<i>rac</i> - 172 ^a	57%
7	<i>rac</i> - 86	1	3	O	MeOH	8	<i>rac</i> - 173	98%
8	<i>rac</i> - 87	2	2	O	MeOH	24	<i>rac</i> - 174	99%

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Für die Darstellung von *rac*-**167** und *rac*-**168** wurde 12 molare Natronlauge (3 Äquiv.) und EtOH als Lösungsmittel verwendet (Tab. 19, Eintrag 1–2), für die der restlichen Verbindungen *rac*-**169**–*rac*-**174** verdünnte Natronlauge (2 M, 3 Äquiv.) (Tab. 19, Eintrag 3–8). Bei letzteren Synthesen war das Lösungsmittel immer MeOH – bis auf die Reaktion unter Eintrag 5. Hier wurde die Reaktion ohne weiteren Lösungsmittelzusatz durchgeführt.

Die Ausbeuten in dieser Serie an Versuchen variieren stark. Nahezu quantitativ wurden die freien Carbonsäuren *rac*-**170**, *rac*-**173** und *rac*-**174** aus den entsprechenden Estervorstufen erhalten (98%–99%, Tab. 19, Eintrag 4, 7 und 8). Für *rac*-**168**, *rac*-**169** und *rac*-**172** lagen die Ausbeuten bei mäßig guten 57% bis 84% (Eintrag 2, 3 und 6). Von den freien Aminosäuren *rac*-**167** und *rac*-**171** hingegen konnte ich nur 20% bzw. 32% isolieren (Eintrag 1 bzw. 5), obwohl die Umsetzung der Ester quantitativ verlief (DC-Kontrolle).

Bei der Hydrolyse von *rac*-**84** wurde neben Natronlauge kein zusätzliches Lösungsmittel verwendet, weshalb es möglicherweise zur oben bereits diskutierten Problematik gekommen ist, nämlich dass die relativ polare freie Carbonsäure *rac*-**171** bei der Aufarbeitung nicht in die organische Phase übergegangen ist und zusammen mit der an MgSO₄ gebundenen wässrigen Phase unbeabsichtigt verworfen wurde (Tab. 19, Eintrag 5).

Die Ursache für die geringe Ausbeute (20%) bei der Hydrolyse von *rac*-**80** ist nicht genau bekannt (Tab. 19, Eintrag 1). Möglicherweise wurden bei dem sehr großen Ansatz die Proportionen für die Lösungsmittel (EtOH bei der Reaktion bzw. CH₂Cl₂ bei der Aufarbeitung) nicht richtig gewählt, sodass es letztendlich zu einem ähnlichen Problem (s.o.) wie bei der Synthese von *rac*-**84** kam.

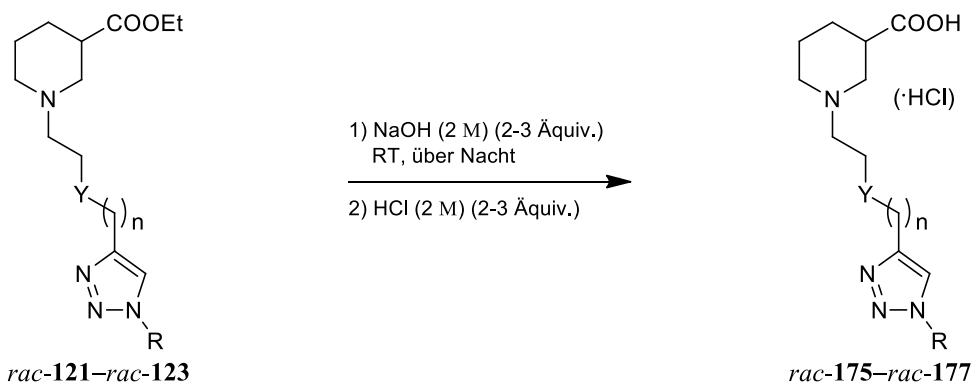
4.3.1.2 Hydrolyse der Nipecotinsäureethylester mit Triazol-Partialstruktur

In diesem Kapitel möchte ich auf die Synthese der eigentlichen Zielverbindungen, die Nipecotinsäurederivate mit freier Carbonsäurefunktion und Triazol-Partialstruktur, *rac*-**175**–*rac*-**203**, eingehen.

Für die Darstellung der Zielverbindung sollten die entsprechenden Ethylester-Vorstufen durch alkalische Hydrolyse in die freien Aminosäuren überführt werden. Für diesen Schritt verwendete ich die unter 4.3.1 beschriebene Methode (Seite 79), die sich auch schon für die im vorangegangenen Kapitel beschriebene Verseifung der Nipecotinsäure-Grundkörper bewährt hatte.

In Tab. 20 (Seite 84) sind die basischen Hydrolysen der Nipecotinsäureester *rac*-**121**–*rac*-**123**, welche an *N*-1 der Triazoleinheit mit verschiedenen Resten R substituiert und über *C*-4 des Triazols mit dem Spacer und damit mit der Nipecotinsäure-Grundstruktur verknüpft sind, zusammengefasst.

Nach Hydrolyse der Ester *rac*-**121**–*rac*-**123** mit 2 molarer Natronlauge erhielt ich die freien Aminosäuren *rac*-**175**–*rac*-**177** – oder deren Hydrochloride, je nachdem welche Methode bei der Aufarbeitung gewählt wurde (*Methode A, B* bzw. *C*, Tab. 20, Seite 84).

Tab. 20 Alkalische Hydrolyse der Nipecotinsäureethylester *rac*-121–*rac*-123.

Eintrag	Edukt	Y	n	R	Methode	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> -121a	CH ₂	1		A ^a	15	<i>rac</i> -175a	91%
2	<i>rac</i> -122a	O	1		B ^b	16	<i>rac</i> -176a	91%
3	<i>rac</i> -123a	O	2		C ^c	19	<i>rac</i> -177a ^d	92%
4	<i>rac</i> -121b	CH ₂	1		B ^b	16	<i>rac</i> -175b	98%
5	<i>rac</i> -122b	O	1		B ^b	16	<i>rac</i> -176b	91%
6	<i>rac</i> -123b	O	2		B ^b	16	<i>rac</i> -177b	91%
7	<i>rac</i> -121c	CH ₂	1		A ^a	16	<i>rac</i> -175c ^e	59%
8	<i>rac</i> -123c	O	2		C ^c	19	<i>rac</i> -177c ^d	92%
9	<i>rac</i> -121d	CH ₂	1		A ^a	15	<i>rac</i> -175d ^e	86%
10	<i>rac</i> -123d	O	2		C ^c	40	<i>rac</i> -177d ^d	97%
11	<i>rac</i> -121e	CH ₂	1		A ^a	15	<i>rac</i> -175e ^e	88%
12	<i>rac</i> -123e	O	2		C ^c	25	<i>rac</i> -177e	91%
13	<i>rac</i> -121f	CH ₂	1		B ^b	15	<i>rac</i> -175f	91%
14	<i>rac</i> -122f	O	1		B ^b	14	<i>rac</i> -176f	91%
15	<i>rac</i> -123f	O	2		C ^c	64	<i>rac</i> -177f ^d	98%
16	<i>rac</i> -121g	CH ₂	1		B ^b	15	<i>rac</i> -175g	94%
17	<i>rac</i> -122g	O	1		B ^b	17	<i>rac</i> -176g	90%
18	<i>rac</i> -123g	O	2		B ^b	40	<i>rac</i> -177g	97%
19	<i>rac</i> -121m	CH ₂	1		A ^a	27	<i>rac</i> -175m ^e	86%

^a Meth. A: 1) NaOH (2 Äquiv.), MeOH; 2) HCl (3 Äquiv.), pH ~ 1; Produkte als Hydrochloride erhalten.

^b Meth. B: 1) NaOH (3 Äquiv.), MeOH; 2) HCl (3 Äquiv.), Phosphatpuffer (pH = 7); Produkte in Neutralform erhalten.

^c Meth. C: 1) NaOH (2.5 Äquiv.), EtOH; 2) HCl (2.5 Äquiv.), Phosphatpuffer (pH = 7); Prod. in Neutralform erhalten.

^d Im Rahmen der Bachelorarbeit von Robert Lang hergestellt.

^e Im Rahmen der Bachelorarbeit von Michaela Prothiwa hergestellt.

Bei der ursprünglichen angewandten *Methode A* wurde der entsprechende Ester in MeOH gelöst und mit zwei Äquivalenten NaOH (2 M) bei RT über Nacht gespalten. Nach kompletter Umsetzung des Edukts (DC-Kontrolle) wurde mit mindestens drei Äquivalenten HCl (2 M) angesäuert (pH ~ 1), ein großer Überschuss CH₂Cl₂ zugesetzt und die wässrige Phase mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Hydrochlorid der entsprechenden Aminosäure wieder in bidestilliertem Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Diese Methode wurde v.a. von M. Prothiwa im Rahmen ihrer Bachelorarbeit für die Synthese der Verbindungen *rac*-**175c–e** und *rac*-**175m** (Tab. 20, Eintrag 7, 9, 11 und 19) sowie einmal von mir für die Herstellung des Benzyl-substituierten Triazols *rac*-**175a** (Tab. 20, Eintrag 1) angewendet. Die Aminosäure *rac*-**175c** konnte nur mit 59% erhalten werden (Tab. 20, Eintrag 7), für die anderen nach dieser Methode durchgeführten Hydrolysen hingegen wurden sehr gute Ausbeuten (86%–91%) erzielt.

Oben beschriebene *Methode A* hat den Nachteil, dass die als Hydrochloride erhaltenen Produkte v.a. nach erfolgter Gefriertrocknung eine hohe Hygroskopizität aufweisen, weshalb für die weiteren Versuche eine der beiden anderen Methoden, die das Nipicotinsäurederivat in seiner Neutralform ergeben, verwendet wurde.

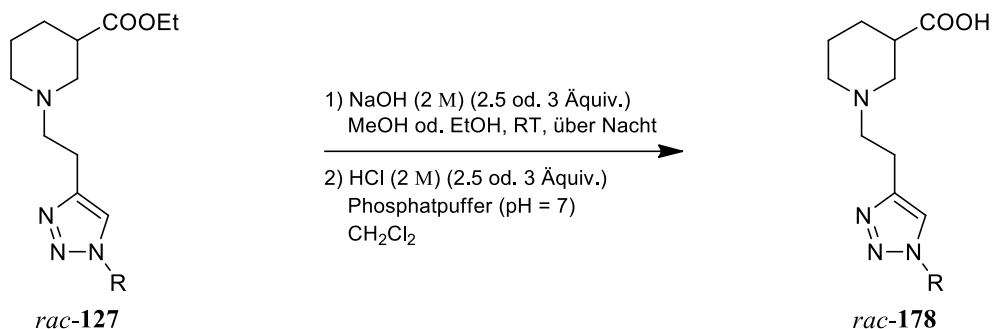
Bei *Methode B* wurden drei Äquivalente Natronlauge und Methanol, bei *Methode C* 2.5 Äquivalente NaOH und EtOH als Lösungsmittel für die Hydrolyse verwendet. Die Aufarbeitungsprozedur war analog: Es wurde mit Salzsäure und Phosphatpuffer auf pH = 7 eingestellt, ein Überschuss Dichlormethan (> 50 Volumenteile) zugesetzt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach erneutem Lösen des Rohprodukts in bidestilliertem Wasser und Lyophilisation wurden die neutralen und damit weniger hygroskopischen Aminosäuren erhalten.

Nach *Methode B* gelang es mir, die freien Carbonsäuren *rac*-**175b** und *rac*-**175f–g**, *rac*-**176a–b**, *rac*-**176f–g** sowie *rac*-**177b** und *rac*-**177g** in sehr guten Ausbeuten (91%–98%) herzustellen (Tab. 20, Eintrag 2, 4–6, 13–14 und 16–18).

Die *Methode C* wurde von mir für die Darstellung von *rac*-**177e** (91%, Tab. 20, Eintrag 12) und von R. Lang im Rahmen seiner Bachelorarbeit für die Synthesen von *rac*-**177a**, *rac*-**177c–d** und *rac*-**177f** erfolgreich genutzt. Die letztgenannten Substanzen wurden ebenfalls in sehr guten Ausbeuten von 92%–98% hergestellt (Tab. 20, Eintrag 3, 8, 10 und 15).

Zusätzlich zu den in Tab. 20 (Seite 84) abgebildeten Zielverbindungen *rac*-175–*rac*-177, bei denen die Triazoleinheit über einen vier bzw. fünf Atome langen Linker mit der Nipicotinsäure-Grundstruktur verbunden ist, wurden von mir außerdem exemplarisch die kettenkürzeren Nipicotinsäureethylester *rac*-127i und *rac*-127l hergestellt (Tab. 11, Seite 57), deren alkalische Hydrolyse zu *rac*-178i und *rac*-178l in Tab. 21 zu sehen ist.

Tab. 21 Darstellung der freien Carbonsäuren *rac*-178 aus den Ethylesterderivaten *rac*-127.



Eintrag	Edukt	R	Base	LM	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> -127i		3 Äquiv.	MeOH	16	<i>rac</i> -178i	94%
2	<i>rac</i> -127l		2.5 Äquiv.	EtOH	15	<i>rac</i> -178l	90%

Die Verseifung von *rac*-127i erfolgte mit drei Äquivalenten NaOH (2 M) in Methanol bei Raumtemperatur über Nacht (16 h). Die Ausbeute an freier Aminosäure *rac*-178i lag bei sehr guten 94% (Tab. 21, Eintrag 1).

Für die Hydrolyse von *rac*-127l verwendete ich 2.5 Äquivalente Natronlauge und Ethanol als Lösungsmittel. Nach 15 Stunden Reaktionszeit bei RT und entsprechender Aufarbeitung konnte ich *rac*-178l mit einer Ausbeute von 90% erhalten (Tab. 21, Eintrag 2).

Wie in der Zielsetzung (Kapitel 3.2) bereits erläutert sollten auch Nipecotinsäurederivate mit ungesättigter Seitenkette der allgemeinen Struktur *rac*-**40** in die entsprechenden Verbindungen mit freier Carbonsäurefunktion *rac*-**30** überführt werden (Schema 4, Seite 25).

Die Hydrolyse der Esterfunktion der 1,4-disubstituierten Triazolderivate *rac*-**124** und *rac*-**125** zur Darstellung der freien Aminosäuren *rac*-**179** und *rac*-**180** ist in Tab. 22 (Seite 88) zusammengefasst. Die Hydrolyse der 1,5-disubstituierten Analoga *rac*-**143a** und *rac*-**144a** zur Darstellung von *rac*-**181a** und *rac*-**182a**, d.h. der jeweiligen freien Carbonsäuren, ist in Schema 30 (Seite 89) abgebildet.

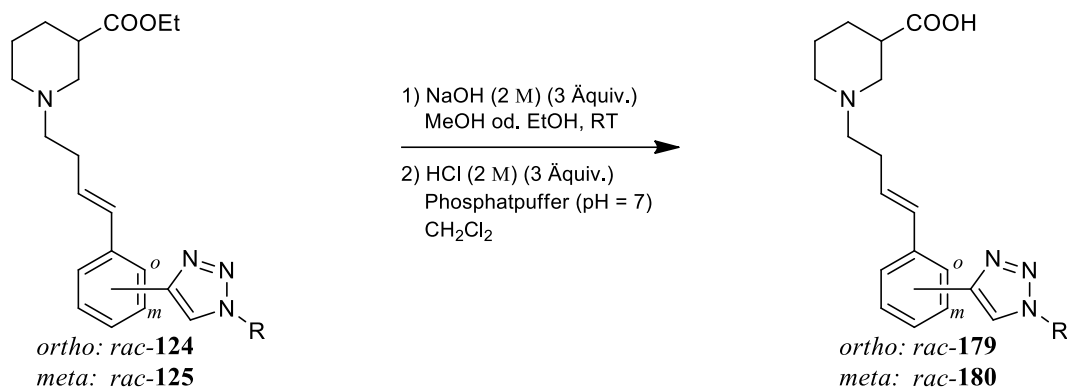
Die Spaltung der Ester *rac*-**124** und *rac*-**125** wurde nach den Standardbedingungen mit drei Äquivalenten NaOH (2 M) in MeOH oder EtOH bei Raumtemperatur meist über Nacht durchgeführt. Lediglich für die Hydrolyse von *rac*-**124g**, *rac*-**124j** und *rac*-**125j** musste die Reaktionszeit um weitere 24 Stunden verlängert werden, da die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle noch nicht umgesetztes Edukt zeigte (Tab. 22, Eintrag 8, 14 und 15).

Die Hydrolysen der an *N*-1 des Triazols mit verschiedenen Benzylresten substituierten Verbindungen *rac*-**124a–e** und *rac*-**125a** verliefen annähernd quantitativ (97%–99%, Tab. 22, Eintrag 1–6).

Ebenso gute Ausbeuten erzielte ich für die Verseifungsreaktionen der Verbindungen *rac*-**124h**, *rac*-**125i**, *rac*-**125k** und *rac*-**124m** (97%–99%, Tab. 22, Eintrag 10, 13, 17 und 18).

Die freie Aminosäure *rac*-**180j** konnte ich nur mit einer Ausbeute von 28% isolieren (Tab. 22, Eintrag 15), obwohl der entsprechende Ethylester *rac*-**125j** nach 36 Stunden komplett hydrolysiert war (DC-Kontrolle). Der Grund für die geringe Ausbeute ist auf ein Problem bei der Aufarbeitung zurückzuführen, weshalb ca. die Hälfte des Rohprodukts verworfen werden musste.

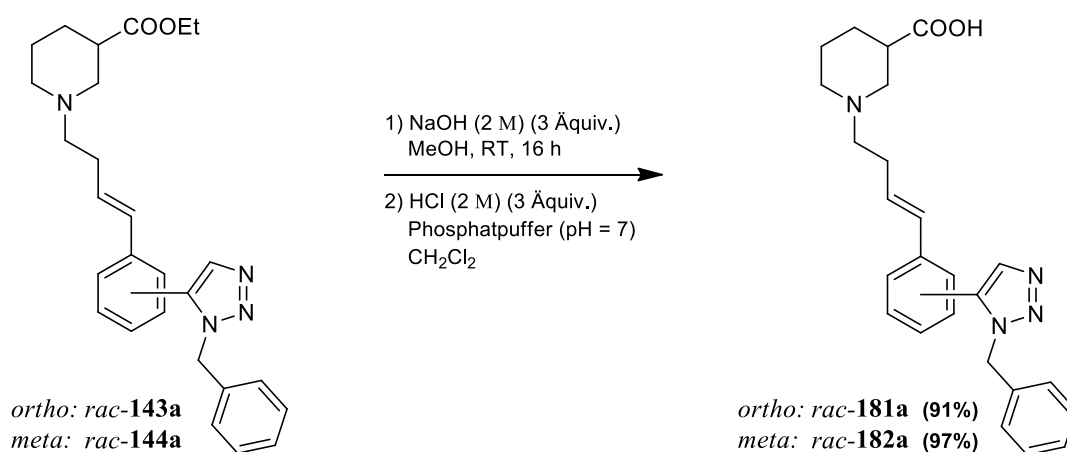
Die restlichen freien Carbonsäuren *rac*-**179f–g**, *rac*-**180g–h**, und *rac*-**179i–k** hingegen konnte ich in ganz passablen Ausbeuten (78%–91%) aus den entsprechenden Ester-Vorstufen herstellen (Tab. 22, Eintrag 7–9, 11, 12, 14 und 16).

Tab. 22 Hydrolyse der Nipecotinsäureethylester *rac*-124 und *rac*-125.

Eintrag	Edukt	R	LM	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> -124a		EtOH	17	<i>rac</i> -179a	97%
2	<i>rac</i> -125a		MeOH	16	<i>rac</i> -180a	99%
3	<i>rac</i> -124b		EtOH	22	<i>rac</i> -179b	98%
4	<i>rac</i> -124c		EtOH	22	<i>rac</i> -179c	99%
5	<i>rac</i> -124d		EtOH	22	<i>rac</i> -179d	99%
6	<i>rac</i> -124e		EtOH	17	<i>rac</i> -179e	98%
7	<i>rac</i> -124f		EtOH	17	<i>rac</i> -179f	89%
8	<i>rac</i> -124g		EtOH	44	<i>rac</i> -179g	85%
9	<i>rac</i> -125g		EtOH	18	<i>rac</i> -180g	78%
10	<i>rac</i> -124h		MeOH	14	<i>rac</i> -179h	98%
11	<i>rac</i> -125h		MeOH	18	<i>rac</i> -180h	78%
12	<i>rac</i> -124i		EtOH	17	<i>rac</i> -179i	80%
13	<i>rac</i> -125i		EtOH	17	<i>rac</i> -180i	97%
14	<i>rac</i> -124j		EtOH	36	<i>rac</i> -179j	89%
15	<i>rac</i> -125j		EtOH	36	<i>rac</i> -180j	28%
16	<i>rac</i> -124k		MeOH	22	<i>rac</i> -179k	91%
17	<i>rac</i> -125k		MeOH	22	<i>rac</i> -180k	98%
18	<i>rac</i> -124m		EtOH	16	<i>rac</i> -179m	99%

Die beiden *N*-Benzyl-substituierten Triazole *rac*-**143a** und *rac*-**144a**, die über das *C*-5 Atom des Triazols mit dem Phenylring des Nipecotinsäure-Grundkörpers verbunden sind, wurden von mir entsprechend der Standardvorschrift mit drei Äquivalenten Natronlauge (2 M) und Methanol als Lösungsmittel bei RT für 16 h hydrolysiert (Schema 30).

Nach Einstellen auf pH = 7 mit Salzsäure und Phosphatpuffer und Extraktion mit Dichlormethan konnte ich die beiden regioisomeren Carbonsäurederivate *rac*-**181a** und *rac*-**182a** in sehr guten Ausbeuten von 91% bzw. 97% gewinnen.

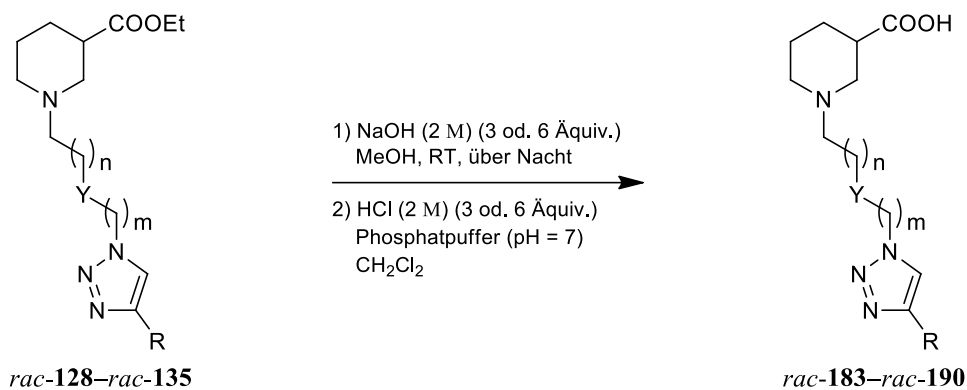


Schema 30 Hydrolyse der regioisomeren 1,5-disubstituierten Triazolderivate *rac*-**143a** und *rac*-**144a**.

Der Schwerpunkt meiner Dissertation lag auf der Synthese von Nipecotinsäure-Derivaten der allgemeinen Struktur *rac*-**29**, die an *C*-4 oder *C*-5 des Triazolrings verschiedene Reste R tragen und über *N*-1 und einen 2–6 Atome langen Linker mit dem Nipecotinsäure-Grundgerüst verbunden sind (Schema 3, Seite 23). Als letzter Schritt in der Synthese dieser Verbindungen mussten die entsprechenden Ethylester-Vorstufen *rac*-**36** noch hydrolysiert werden.

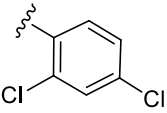
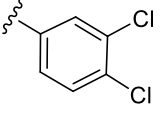
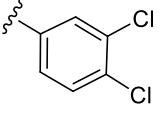
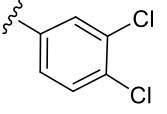
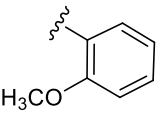
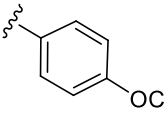
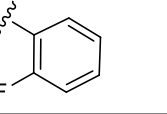
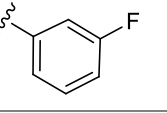
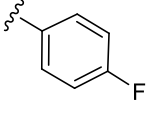
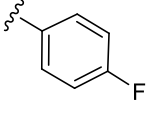
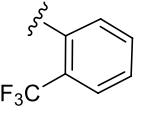
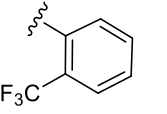
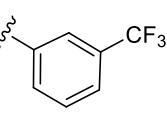
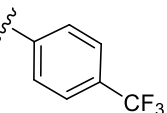
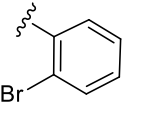
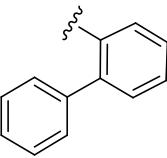
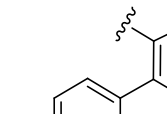
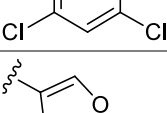
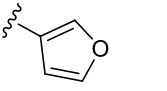
Die Verseifungsreaktionen der 1,4-disubstituierten Triazolderivate *rac*-**128**–*rac*-**135**, die durch Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloadditionen (CuAAC) hergestellt worden waren (vgl. Kapitel 4.2.1.2), sind in Tab. 23 (Seite 90) zusammengefasst.

Die Hydrolysen der regioisomeren 1,5-disubstituierten Analoga *rac*-**145**–*rac*-**151**, ihrerseits durch RuAAC synthetisiert (vgl. Kapitel 4.2.2.2), sind in Tab. 24 (Seite 92) aufgelistet.

Tab. 23 Basische Hydrolyse der Nipicotinsäureethylester *rac*-128–*rac*-135.

Eintrag	Edukt	n	m	Y	R	Base (\u00c4quiv.)	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> -128a	0	0	CH ₂		3	22	<i>rac</i> -183a	99%
2	<i>rac</i> -129a	0	1	CH ₂		3	13	<i>rac</i> -184a	93%
3	<i>rac</i> -130a	1	1	CH ₂		3	20	<i>rac</i> -185a	99%
4	<i>rac</i> -131a	1	2	CH ₂		3	16	<i>rac</i> -186a	99%
5	<i>rac</i> -132a	1	2	O		3	16	<i>rac</i> -187a	93%
6	<i>rac</i> -133a	1	3	CH ₂		3	16	<i>rac</i> -188a ^a	98%
7	<i>rac</i> -134a	1	3	O		3	14	<i>rac</i> -189a	99%
8	<i>rac</i> -135a	2	2	O		3	16	<i>rac</i> -190a	99%
9	<i>rac</i> -132b	1	2	O		6	24	<i>rac</i> -187b	98%
10	<i>rac</i> -132c	1	2	O		3	18	<i>rac</i> -187c	82%
11	<i>rac</i> -133c	1	3	CH ₂		3	16	<i>rac</i> -188c ^a	76%
12	<i>rac</i> -132d	1	2	O		3	18	<i>rac</i> -187d	91%
13	<i>rac</i> -132e	1	2	O		3	8	<i>rac</i> -187e	89%
14	<i>rac</i> -132f	1	2	O		3	20	<i>rac</i> -187f	99%
15	<i>rac</i> -132g	1	2	O		3	18	<i>rac</i> -187g	89%
16	<i>rac</i> -133g	1	3	CH ₂		3	16	<i>rac</i> -188g ^a	86%
17	<i>rac</i> -134g	1	3	O		3	12	<i>rac</i> -189g	99%
18	<i>rac</i> -135g	2	2	O		3	16	<i>rac</i> -190g	97%

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

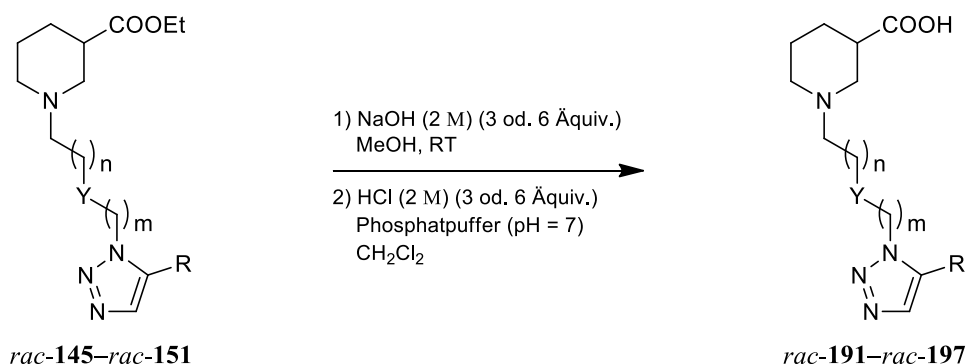
19	<i>rac</i> -132h	1	2	O		3	13	<i>rac</i> -187h	99%
20	<i>rac</i> -132i	1	2	O		6	20	<i>rac</i> -187i	93%
21	<i>rac</i> -134i	1	3	O		6	24	<i>rac</i> -189i	85%
22	<i>rac</i> -135i	2	2	O		6	24	<i>rac</i> -190i	98%
23	<i>rac</i> -132j	1	2	O		3	26	<i>rac</i> -187j	96%
24	<i>rac</i> -132k	1	2	O		3	19	<i>rac</i> -187k	83%
25	<i>rac</i> -132l	1	2	O		6	25	<i>rac</i> -187l	98%
26	<i>rac</i> -132m	1	3	O		3	16	<i>rac</i> -187m	96%
27	<i>rac</i> -132n	1	2	O		6	22	<i>rac</i> -187n	99%
28	<i>rac</i> -134n	1	3	O		3	22	<i>rac</i> -189n	93%
29	<i>rac</i> -132o	1	2	O		3	23	<i>rac</i> -187o	97%
30	<i>rac</i> -134o	1	3	O		6	24	<i>rac</i> -189o	99%
31	<i>rac</i> -133p	1	3	CH ₂		3	16	<i>rac</i> -188p ^a	97%
32	<i>rac</i> -134q	1	3	O		3	16	<i>rac</i> -189q	98%
33	<i>rac</i> -128r	0	0	CH ₂		3	17	<i>rac</i> -183r	82%
34	<i>rac</i> -128s	0	0	CH ₂		3	21	<i>rac</i> -183s	87%
35	<i>rac</i> -128t	0	0	CH ₂		3	22	<i>rac</i> -183t	78%
36	<i>rac</i> -129t	0	1	CH ₂		3	16	<i>rac</i> -184t	83%
37	<i>rac</i> -132u	1	2	O		6	16	<i>rac</i> -187u	95%

Die Darstellung der freien Nipecotinsäurederivate *rac*-**183**–*rac*-**190** aus den entsprechenden Ethylestern *rac*-**128**–*rac*-**135** erfolgte unter den Standardbedingungen der basischen Hydrolyse, bei der die entsprechende Ethylester-Vorstufe (*rac*-**128**–*rac*-**135**) in MeOH gelöst und mit NaOH (2 M) bei RT über Nacht (8–25 h) behandelt wurde. In der Regel wurden drei Äquivalente der Base verwendet, bei sehr kleinen Ansätzen hingegen sechs Äquivalente, um eine adäquate Dosierung der Base gewährleisten zu können (Tab. 23, Eintrag 9, 20–22, 25, 27, 30 und 37).

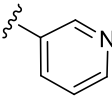
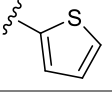
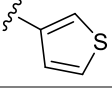
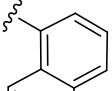
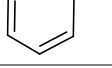
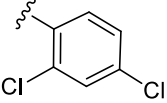
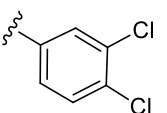
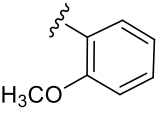
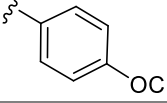
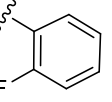
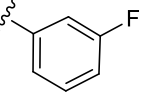
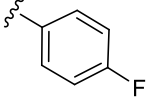
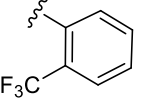
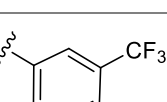
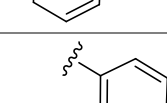
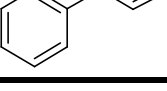
Die isolierten Ausbeuten für die freien Aminosäuren *rac*-**183**–*rac*-**190** lagen zwischen 76%–99% (Tab. 23), in den allermeisten Fällen (z.T. deutlich) über 90%, weshalb auf eine eingehendere Diskussion der Ergebnisse verzichtet werden kann.

Die Synthesen der 1,5-disubstituierten Triazolderivate *rac*-**191**–*rac*-**197** mit freier Säurefunktion aus den entsprechenden Ester-Vorstufen *rac*-**145**–*rac*-**151** sind in Tab. 24 veranschaulicht.

Tab. 24 Basische Hydrolyse der Nipecotinsäureethylester *rac*-**145**–*rac*-**151**.



Eintrag	Edukt	n	m	Y	R	Base (Äquiv.)	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 145a	1	1	CH ₂		3	14	<i>rac</i> - 191a	93%
2	<i>rac</i> - 146a	1	2	CH ₂		3	7	<i>rac</i> - 192a	100%
3	<i>rac</i> - 147a	1	2	O		3	5	<i>rac</i> - 193a	97%
4	<i>rac</i> - 148a	1	3	CH ₂		3	16	<i>rac</i> - 194a ^a	83%
5	<i>rac</i> - 149a	1	3	O		3	16	<i>rac</i> - 195a	99%
6	<i>rac</i> - 150a	2	2	O		3	20	<i>rac</i> - 196a	99%
7	<i>rac</i> - 147b	1	2	O		6	24	<i>rac</i> - 193b	95%
8	<i>rac</i> - 147c	1	2	O		3	23	<i>rac</i> - 193c	99%
9	<i>rac</i> - 148c	1	3	CH ₂		3	16	<i>rac</i> - 194c ^a	98%

10	<i>rac</i> -147d	1	2	O		6	40	<i>rac</i> -193d	92%
11	<i>rac</i> -147e	1	2	O		3	26	<i>rac</i> -193e	91%
12	<i>rac</i> -147f	1	2	O		3	20	<i>rac</i> -193f	100%
13	<i>rac</i> -147g	1	2	O		3	15	<i>rac</i> -193g	97%
14	<i>rac</i> -148g	1	3	CH ₂		3	16	<i>rac</i> -194g ^a	95%
15	<i>rac</i> -147h	1	2	O		3	18	<i>rac</i> -193h	99%
16	<i>rac</i> -147i	1	2	O		6	20	<i>rac</i> -193i	93%
17	<i>rac</i> -147j	1	2	O		6	44	<i>rac</i> -193j	100%
18	<i>rac</i> -147k	1	2	O		3	19	<i>rac</i> -193k	82%
19	<i>rac</i> -147l	1	2	O		3	24	<i>rac</i> -193l	100%
20	<i>rac</i> -147m	1	3	O		6	46	<i>rac</i> -193m	95%
21	<i>rac</i> -147n	1	2	O		6	20	<i>rac</i> -193n	99%
22	<i>rac</i> -147o	1	2	O		6	30	<i>rac</i> -193o	100%
23	<i>rac</i> -149o	1	3	O		6	24	<i>rac</i> -195o	85%
24	<i>rac</i> -148p	1	3	CH ₂		3	16	<i>rac</i> -194p ^a	99%
25	<i>rac</i> -151s	0	0	CH ₂		3	14	<i>rac</i> -197s	91%

^a Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

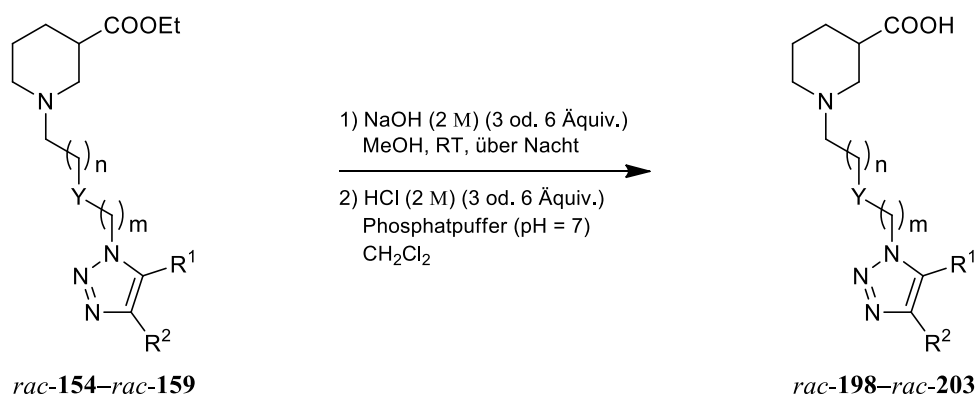
Um zu den freien Aminosäuren *rac*-**191**–*rac*-**197** zu gelangen, wurden die entsprechenden Ethylester *rac*-**145**–*rac*-**151** unter den oben beschriebenen Standardbedingungen hydrolysiert (Tab. 24).

Es wurde mit drei Äquivalenten NaOH (2 M) gearbeitet, außer bei den sehr kleinen Ansätzen zur Synthese von *rac*-**193b**, *rac*-**193d**, *rac*-**193i–j**, *rac*-**193m–o** und *rac*-**195o**, denn hier wurden zur besseren Dosierbarkeit sechs Äquivalente Natronlauge verwendet (Tab. 24, Eintrag 7, 10, 16–17 und 20–23).

Die Ausbeuten lagen in allen Fällen (z.T. deutlich) über 90%, nur für die Verbindungen *rac*-**194a** (83%), *rac*-**193k** (82%) und *rac*-**195o** (85%) wurden etwas geringere Ausbeuten erhalten (Tab. 24, Eintrag 4, 18 und 23).

Abschließend möchte ich noch auf die basenkatalysierte Hydrolyse der von mir hergestellten 1,4,5-trisubstituierten Triazolderivate *rac*-**154**–*rac*-**159** (vgl. Kapitel 4.2.2.3) eingehen. Die Ergebnisse sind in untenstehender Tabelle (Tab. 25) veranschaulicht.

Tab. 25 Verseifung der Esterfunktion der 1,4,5-trisubstituierten Triazolderivate *rac*-**154**–*rac*-**159**.



Eintrag	Edukt	n	m	Y	R ¹	R ²	Base (Äquiv.)	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 154	1	1	CH ₂	Ph	Ph	3	14	<i>rac</i> - 198	94%
2	<i>rac</i> - 155	1	2	O	Ph	Ph	3	16	<i>rac</i> - 199	100%
3	<i>rac</i> - 156	1	3	O	Ph	Ph	6	20	<i>rac</i> - 200	99%
4	<i>rac</i> - 157	2	2	O	Ph	Ph	3	16	<i>rac</i> - 201	100%
5	<i>rac</i> - 158	1	2	O	Ph	CH ₃	3	24	<i>rac</i> - 202	97%
6	<i>rac</i> - 159	1	2	O	CH ₃	Ph	3	24	<i>rac</i> - 203	99%

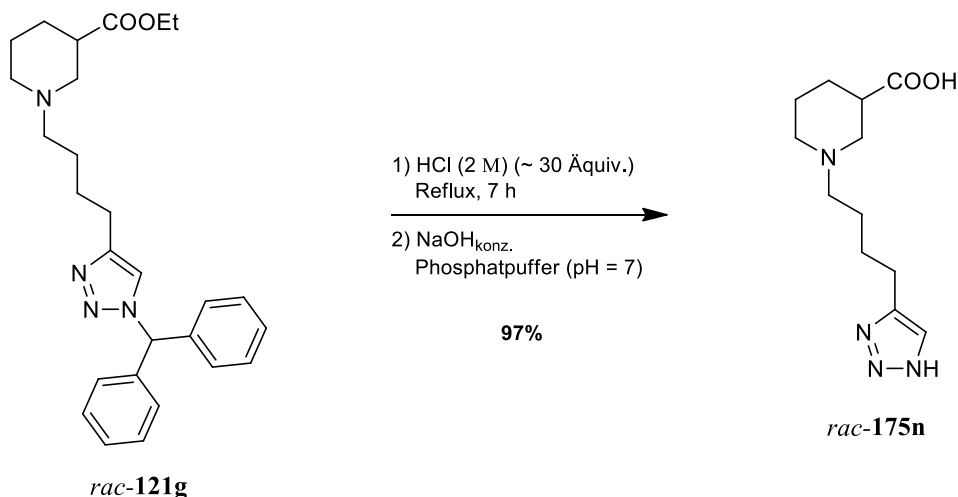
Nach der Standard-Methode für die basenkatalysierte Hydrolyse wurden die voll substituierten Triazolderivate *rac*-**154**–*rac*-**159** in MeOH bei RT über Nacht (14-24 h) mit 2 molarer Natronlauge behandelt. Für alle Reaktionen wurden drei Äquivalente NaOH eingesetzt, bis auf die Spaltung der Esterfunktion von *rac*-**156**, hier wurden sechs Äquivalente der Base verwendet (Tab. 25, Eintrag 3). Nach entsprechender Aufarbeitung erhielt ich die freien Aminosäuren *rac*-**198**–*rac*-**203** in sehr guten bis hin zu quantitativen Ausbeuten von 94% bis 100% (Tab. 25, Eintrag 1–6).

4.3.2 Säurekatalysierte Abspaltung der Benzhydrylgruppe

Wie bereits am Anfang des Kapitels 4.3 erwähnt sollten Nipecotinsäurederivate, die mit einer Benzhydrylgruppe an *N*-1 des Triazols substituiert sind, zusätzlich einer sauren Hydrolyse unterzogen werden, um so exemplarisch einige Nipecotinsäurederivate mit freier Carbonsäurefunktion, die im Spacer terminal einen monosubstituierten Triazolring besitzen, herzustellen.

Es ist bekannt, dass sich von Triazolen die Benzhydrylgruppe unter forcierten Bedingungen (Reflux) mit Salzsäure abspalten lässt. Im vorliegenden Fall sollte dabei zugleich die Esterfunktion der Nipecotinsäureethylesterderivate gespalten und so nach entsprechender Aufarbeitung die freien Aminosäuren erhalten werden.

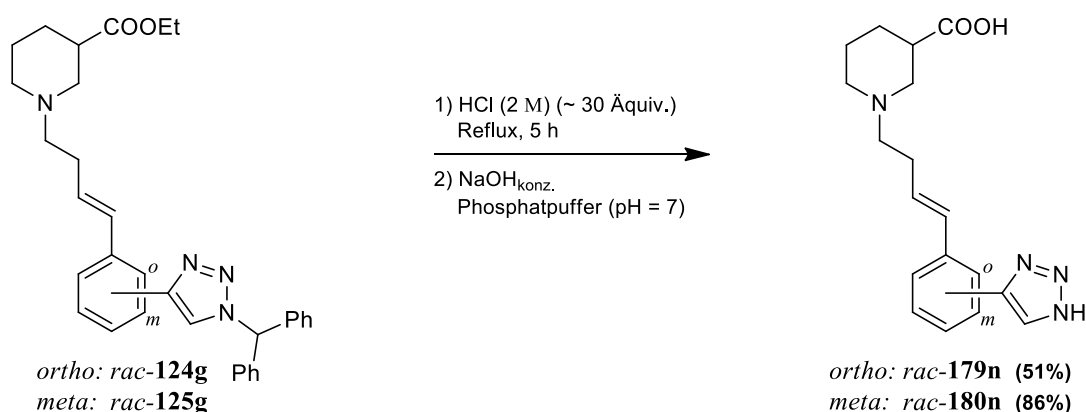
In Schema 31 ist die säurekatalysierte Umsetzung von *rac*-**121g** zum monosubstituierten Triazolderivat *rac*-**175n** abgebildet.



Schema 31 Spaltung von *rac*-**121g** durch säurekatalysierte Abspaltung des Benzhydrylrests und Esterspaltung.

Das Edukt *rac*-**121g** wurde mit ca. 30 Äquivalenten HCl (2 M) für 7 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die salzsaure Lösung mit CH₂Cl₂ gewaschen, um Verunreinigungen zu entfernen. In Analogie zur Standardmethode der basenkatalysierten Hydrolyse der Nipicotinsäureethylesterderivate (vgl. Kapitel 4.3.1) wurde mit Natronlauge und Phosphatpuffer auf pH = 7 eingestellt und dann aufgrund des großen Volumens der wässrigen Phase erst gefriergetrocknet. Das Rohprodukt wurde wieder in Aceton aufgenommen und so von den vorhandenen Salzen abgetrennt. Die Ausbeute an gewünschtem Produkt *rac*-**175n** war mit 97% nahezu quantitativ (Schema 31).

Analog zu der oben beschriebenen Reaktion wollte ich auch die 1-Benzhydryl-1,2,3-triazol-4-yl-Derivate *rac*-**124g** und *rac*-**125g** zu den monosubstituierten Triazolen *rac*-**179n** und *rac*-**180n** umsetzen (Schema 32).



Schema 32 Synthese der monosubstituierten Triazolderivate *rac*-**179n** und *rac*-**180n**.

Die Edukte *rac*-**124g** und *rac*-**125g** wurden dazu mit 2 M Salzsäure zum Rückfluss erhitzt. Nach 5 h waren die Edukte verbraucht (DC-Kontrolle) und die Ansätze wurden wie oben beschrieben aufgearbeitet. Allen voran der erste Schritt, das Waschen der salzsauren Lösung mit Dichlormethan, führte zu einer starken Emulsionsbildung, die durch die höhere Lipophilie von *rac*-**179n** und *rac*-**180n** im Vergleich zu *rac*-**175n** (Schema 31), wo dies nicht beobachtet wurde, erklärt werden kann. Möglicherweise fielen dadurch die isolierten Ausbeuten für *rac*-**179n** (51%) und *rac*-**180n** (86%) geringer als erwartet aus.

Die Umsetzung von *rac*-**124g** zu *rac*-**179n** verlief mit einer Ausbeute von nur 51% am schlechtesten (Schema 32). Bei der DC-Kontrolle der Reaktion wurde die Entstehung mehrerer (nicht isolierter) Nebenprodukte beobachtet. Möglicherweise sind diese unter den sauren Bedingungen durch Reaktion der C-C-Doppelbindung im Spacer entstanden.

4.3.3 Analytik der Zielverbindungen

Für die Charakterisierung der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Nipecotinsäurederivate mit Triazol-Partialstruktur wurden die gebräuchlichen Analysemethoden eingesetzt, allen voran die *nuclear magnetic resonance* (NMR)-Spektroskopie.

Bei der Interpretation der NMR-Spektren von (*RS*)-Nipecotinsäure (*rac*-**12**) und ihren Derivaten ist zu beachten, dass verschiedene Konformere nebeneinander in einem Gleichgewicht vorliegen und durch Inversion des Piperidinrings ineinander übergehen können. Je nach Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung zeigt das NMR-Spektrum gemittelte Signale oder – z.B. bei sehr tiefen Temperaturen – konkrete Signale für die entsprechenden Konformere.^[151]

In Abb. 13 sind die beiden im Gleichgewicht stehenden Sesselkonformationen der kationischen, zwitterionischen und anionischen Form der (*R*)-Nipecotinsäure [(*R*)-**12**] abgebildet. Wie von Lankin *et al.* durch Auswertung von Kopplungskonstanten ($^3J_{\text{H,H}}$) bestimmt, liegt das Gleichgewicht immer auf der Seite des Konformers, bei dem sich die Carbonsäurefunktion in äquatorialer Position befindet.^[152] Im Basischen liegt die Nipecotinsäure erwartungsgemäß überwiegend in Form des axial orientierten Konformers (*R*)-**12e** vor (85-95%). Der für Cyclohexanderivate bzw. davon abgeleitete Verbindungen untypisch hohe Anteil an axial orientiertem Konformer von Nipecotinsäure im Neutralen (pH ~ 6, 25-35% Anteil an (*R*)-**12d**) bzw. Säuren (30-40% Anteil an (*R*)-**12b**) lässt sich durch die Ausbildung einer stabilisierend wirkenden Wasserstoffbrücke erklären.^[152]

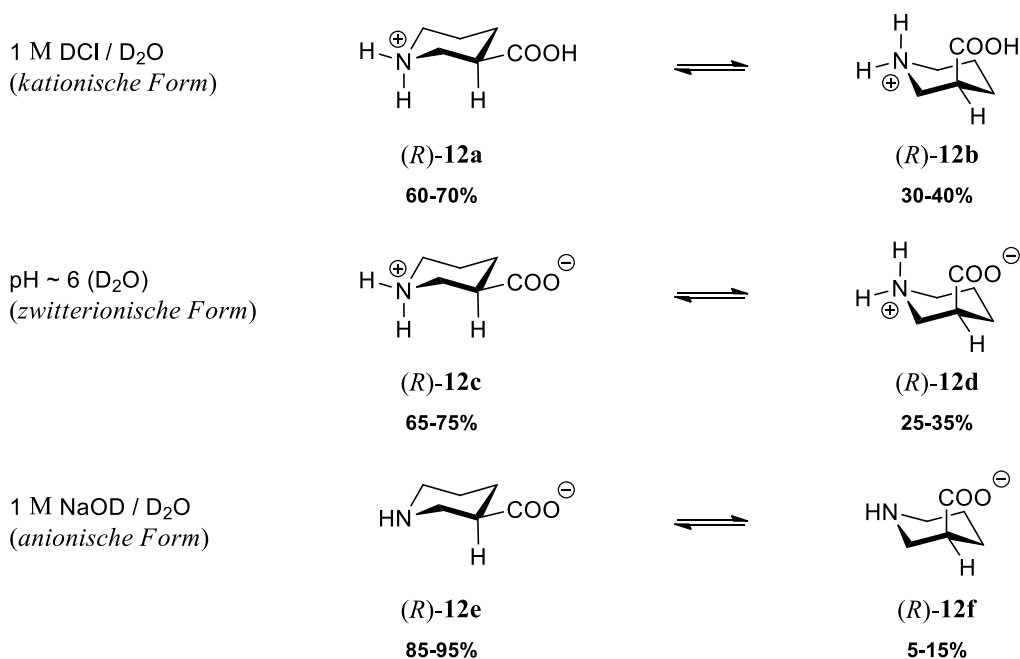


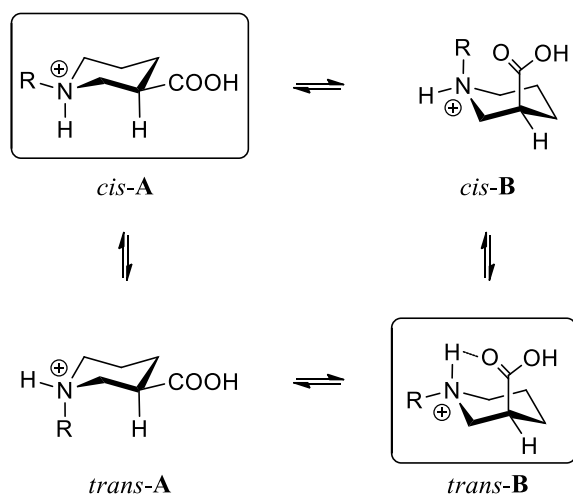
Abb. 13 pH-abhängiger Anteil des äquatorialen Konformers der (*R*)-Nipecotinsäure (*R*)-**12**.^[152]

Eine Arbeitsgruppe um J. D. Roberts analysierte ebenfalls die Konformerengleichgewichte von Nipecotinsäure bei verschiedenen pH-Werten mittels NMR-Spektroskopie und konnte die von Lankin *et al.* gefundenen Resultate (s.o., Abb. 13) bestätigen.^[153]

Abraham *et al.* untersuchten in einer groß angelegten NMR-Studie den Einfluss von verschiedenen Lösungsmitteln auf die Lage des Konformeren-Gleichgewichts von Nipecotinsäure und einigen Derivaten.^[151] Die Quintessenz ist, dass eine steigende Polarität des Lösungsmittels den Anteil an axial orientiertem Konformer reduziert, da die Stärke der intramolekularen Wasserstoffbrücke, die nur bei axialer Ausrichtung der Carbonsäurefunktion (vgl. *trans-B*, Abb. 14) möglich ist, geringer wird. Dieser Einfluss wirkt sich bei der kationischen bzw. anionischen Form der Nipecotinsäurederivate weniger stark aus als bei der zwitterionischen Form, da bei letzterer die H-Brücke zwischen zwei geladenen Heteroatomen gebildet wird. Für das Gleichgewicht von zwitterionischer Nipecotinsäure in deuteriertem Methanol wurde von Abraham *et al.* z.B. eine 50:50-Verteilung der beiden Konformere gefunden – in D₂O war das äquatorial orientierte Konformer noch energetisch begünstigt (~ 70:30 *rac-12c* versus *rac-12d*, Abb. 13, Seite 97).^[151-152]

Für die von mir für diese Arbeit hergestellten *N*-substituierten Nipecotinsäurederivate sind im Vergleich zur oben diskutierten unsubstituierten Nipecotinsäure insgesamt vier miteinander im Gleichgewicht stehende Isomere denkbar (Abb. 14). Welche Isomere bevorzugt vorliegen, hängt vom pH-Wert ab und wird weiter unten diskutiert.

a) Im Sauren



b) Im Basischen

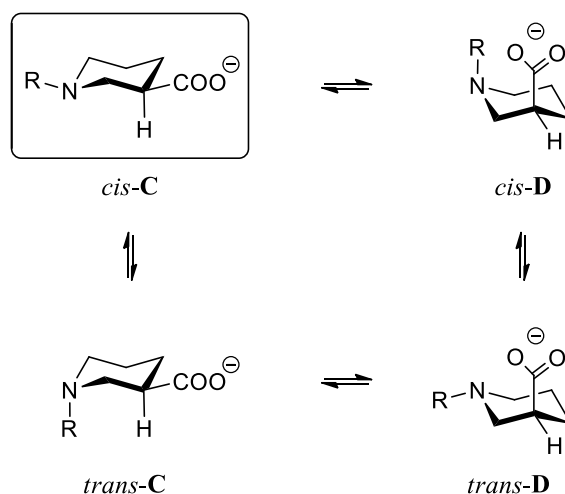


Abb. 14 Mögliche Konformere *N*-alkylierter Nipecotinsäurederivate (nur ein Enantiomer des Racemats abgebildet)

a) Im Sauren b) Im Basischen.

Die Umwandlung der einzelnen Isomere ineinander soll beispielhaft für das protonierte *N*-alkylierte Nipicotinsäurederivat (also bei saurem pH-Wert) diskutiert werden (Abb. 14a).

Das Ammoniumion *cis*-**A** (Abb. 14a), bei dem sich sowohl der Rest R als auch die Carbonsäurefunktion in der energetisch günstigen äquatorialen Position befinden, kann durch Ringinversion in das Konformer *cis*-**B** übergehen. Inversion am Piperidin-Stickstoff durch Deprotonierung und anschließende Reprotonierung führt zum Isomer *trans*-**B**. Hier ist der Rest R in der günstigen äquatorialen Position, die COOH-Gruppe hingegen auf der anderen Seite der Ringebene (*trans*) in axialer Position. Stabilisiert wird diese eigentlich ungünstige räumliche Orientierung durch die Ausbildung einer starken Wasserstoffbrücke zum am protonierten Stickstoff befindlichen axialen H-Atom. Erneute Ringinversion beim Isomer *trans*-**B** führt zum Konformer *trans*-**A**, das wiederum durch De- und Reprotonierung am Piperidin-Stickstoff in das Isomer *cis*-**A** übergehen kann (links oben, Abb. 14a).

Inwieweit die verschiedenen Isomere aus Abb. 14 im ¹H NMR-Spektrum zu separaten Signalsätzen führen, hängt von der Messtemperatur und dem pH-Wert der Lösung ab. Wie von Abraham *et al.*^[151] und auch bei uns am Arbeitskreis von E. Schaffert^[101] beschrieben, erhält man für die Hydrochloride von *N*-alkylierten Nipicotinsäuren bereits bei Raumtemperatur zwei unterscheidbare Signalsätze für die diastereomeren Formen mit äquatorialer (*cis*-**A**) bzw. axialer (*trans*-**B**) Ausrichtung der Carbonsäure-Gruppe (umrahmte Isomere in Abb. 14a). Die Umwandlung von *cis*-**A** und *trans*-**B** ineinander erfolgt im Säuren verhältnismäßig langsam, da der für die Inversion am Piperidin-Stickstoff nötige Deprotonierungsschritt bei niedrigem pH erschwert ist (s.o.). Im Basischen hingegen wandeln sich die Isomere sehr schnell ineinander um, weshalb man bei RT nur ein gemittelttes Spektrum erhält, das überwiegend vom thermodynamisch begünstigten Isomer *cis*-**C** herrührt (Abb. 14b, umrahmt). Für das Isomer *trans*-**D**, bei dem sich die Carboxylat-Gruppe in der ungünstigen axialen Position befindet, kann im Basischen keine Stabilisierung durch die Ausbildung einer H-Brücke (im Gegensatz zu *trans*-**B**) erfolgen.

Das oben beschriebene Phänomen konnte ich ebenfalls für die im Rahmen meiner Arbeit hergestellten Nipicotinsäurederivate beobachten. So zeigt das ¹H NMR-Spektrum der exemplarisch aufgeführten Verbindung *rac*-**176g** (Tab. 20, Seite 84) in seiner kationischen Form (Hydrochlorid) zwei unterscheidbare Signalsätze, einen für das *cis*- und einen für das *trans*-Isomer (Abb. 16). In der anionischen Form (Natriumsalz) erhält man hingegen nur ein Signalsatz *trans*-Isomer (Abb. 15).

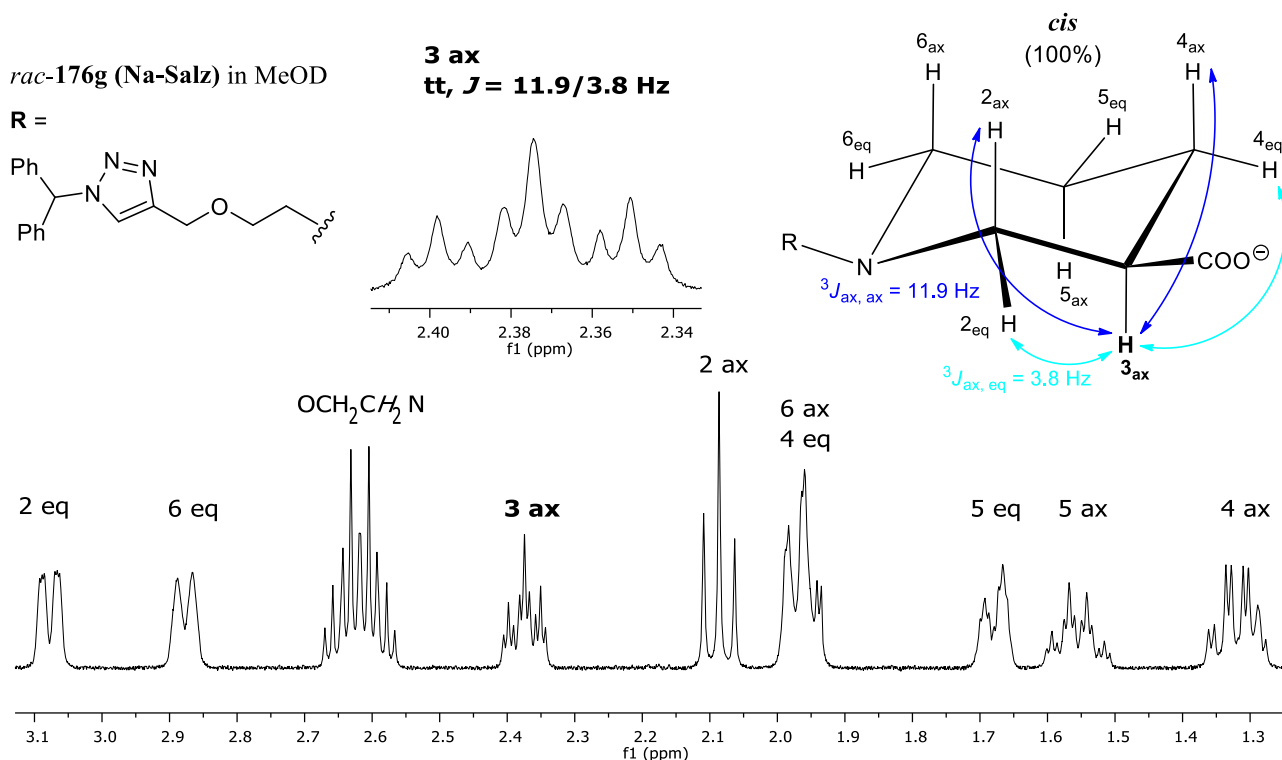


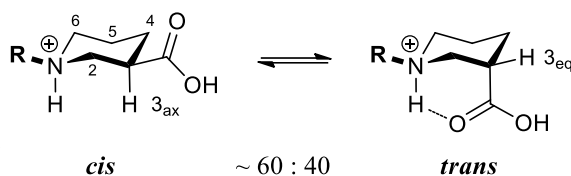
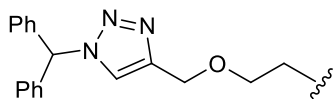
Abb. 15 Ausschnitt des ^1H NMR-Spektrums von *rac*-**176g** (Natriumsalz) in MeOD.

Abb. 15 zeigt den für die Analyse der Signale der Nipicotinsäure-Protonen relevanten Ausschnitt des ^1H NMR-Spektrums von *rac*-**176g** (Natriumsalz) in Methanol-*d*₄ (MeOD) bei Raumtemperatur. Es ist nur ein Signalsatz für das Isomer zu sehen, bei dem die Carboxylat-Gruppe und höchstwahrscheinlich auch der Rest am Piperidin-Stickstoff die thermodynamisch begünstigte äquatoriale Position einnehmen (*cis*-Isomer). Die räumliche Orientierung der Carboxylat-Gruppe kann durch Auswertung der Kopplungskonstanten eindeutig belegt werden. Das Signal des Methinprotons *H*-3 beispielsweise spaltet zu einem Triplet von Triplets (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz) auf. *H*-3 muss sich folglich überwiegend in axialer Position befinden, da nur dann eine Triplet-Aufspaltung mit einer großen Kopplungskonstante von etwa 10–14 Hz resultieren kann, wenn es zu den benachbarten Protonen *H*-2_{ax} und *H*-4_{ax} in einem Diederwinkel von ungefähr 180° steht ($^3J_{\text{ax,ax}} = 11.9$ Hz, dunkelblau, Abb. 15). Die sogenannte *gauche*-Kopplung (Diederwinkel ~ 60°) ist deutlich kleiner und im Fall des Methinprotons *H*-3 durch Kopplung zu *H*-2_{eq} und *H*-4_{eq} bedingt ($^3J_{\text{ax,eq}} = 3.8$ Hz, hellblau, Abb. 15).

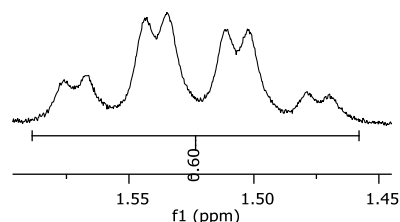
Ein deutlich kompliziertes ^1H NMR-Spektrum ergibt sich, wenn die kationische Form von *rac*-**176g** (hier das Hydrochlorid in D₂O) vermessen wird (s.u., Abb. 16). Bereits bei RT erhält man zwei separate Signalsätze für das *cis*- und *trans*-Isomer (vgl. Abb. 14a, Seite 98). Durch Analyse der Aufspaltungsmuster und Auswertung der Integration wird ein Verhältnis *cis/trans* von ungefähr 60:40 (bei RT) angenommen.

rac-176g · HCl in D₂O

R =



4 ax *cis*
qd, $J = 13.0/3.8$ Hz



OCH₂CH₂N
cis / *trans*

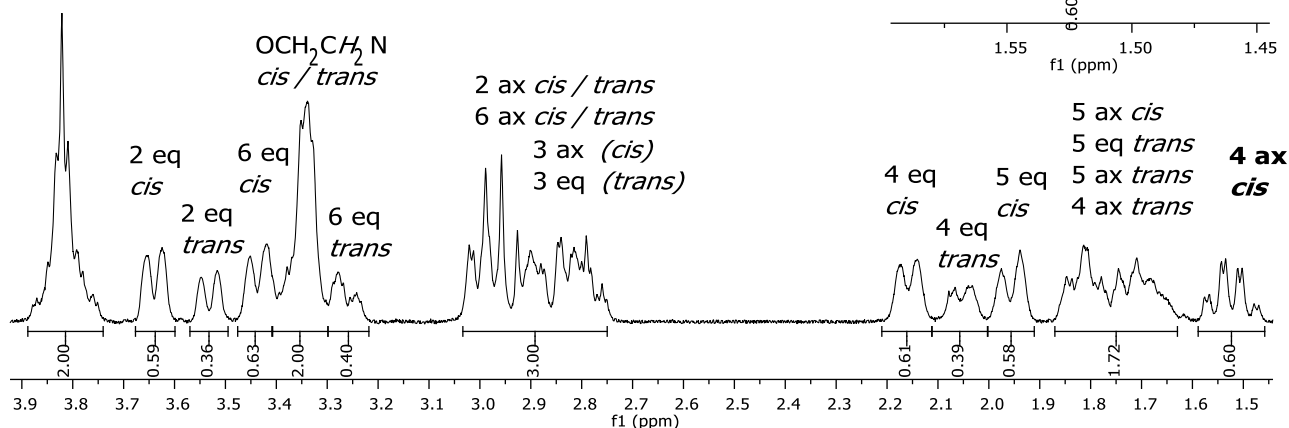


Abb. 16 Ausschnitt des ¹H NMR-Spektrums von *rac*-176g · HCl in D₂O.

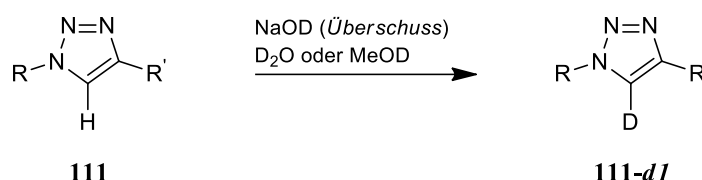
Das am weitesten im Hochfeld liegende Signal, ein Quartett von Dubletts (1.52 ppm, qd, $J = 13.0/3.8$ Hz), diene als Ausgangspunkt für die Interpretation des Spektrums. Das Signal kann eindeutig dem axial ständigen H-Atom an C-4 des „*cis*-Isomers“ zugeordnet werden. Das Muster ergibt sich aus einer großen geminalen ²*J*-Kupplung, die etwa in derselben Größenordnung (~ 13 Hz) liegt wie die axial/axial-Kopplungen zu *H*-3_{ax} und *H*-5_{ax} sowie einer kleinen axial/äquatorial-Kopplung zu *H*-5_{eq} (³*J*_{ax,eq} = 3.8 Hz). Für das „*trans*-Isomer“, bei dem sich die Carbonsäure-Gruppe in axialer und folglich das Methinproton an C-3 in äquatorialer Position befindet, würde sich für *H*-4_{ax} ein anderes Aufspaltungsmuster (Triplett von Triplets – in Abb. 16 nicht aufgelöst) ergeben. Für die Zuordnung der weiteren Signale der Nipicotinsäure-Protonen wurde v.a. auf zweidimensionale NMR-Spektren (¹H, ¹H-COSY- und HMQC-Spektren) zurückgegriffen.

Die Integration des Signals für *H*-4_{ax} des „*cis*-Isomers“ ergab einen relativen Wert von 0.60 (bezogen auf die Methylengruppen der Seitenkette von *rac*-176g · HCl), für den zweiten Signalsatz, der aufgrund der theoretischen Überlegungen vom „*trans*-Isomer“ stammen müsste (s.o., Abb. 14a), ein Wert von ca. 0.40 (Abb. 16). Die beiden Isomere von *rac*-176g · HCl liegen also bei RT annähernd zu gleichen Teilen vor, was dadurch zu erklären ist, dass das „*trans*-Isomer“ durch die Ausbildung einer H-Brücke stabilisiert werden kann (vgl. Abb. 14a, Seite 98).

H/D-Austausch bei Triazolen

Für alle weiteren im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Nipecotinsäurederivate wurden die NMR-Spektren (^1H , ^{13}C) im Basischen und bei Raumtemperatur aufgenommen, um gut auswertbare Spektren mit nur einem Signalsatz zu erhalten (vgl. Abb. 15, Seite 100).

Die Nipecotinsäurederivate mit einer Triazoleinheit in der Seitenkette wurden dazu durch Zusatz von genau einem Äquivalent NaOD (als 0.1 oder 1 M Lösung in D_2O) von der zwitterionischen Neutralform in die anionische Form (Natrium-Salz) überführt und in D_2O oder MeOD vermessen. Wird ein Überschuss an Lauge (z.B. 1 M NaOD als Lösungsmittel) verwendet, so kann es zu einem basenkatalysierten Wasserstoff-Deuterium-Austausch am Triazolring und damit zum Verschwinden des NMR-Signals für die Methingruppe in 5-Position des Triazolrings kommen (Schema 33).



Schema 33 Basenkatalysierter H/D-Austausch an 1,4-disubstituierten Triazolen (**111**).

Die H/D-Austauschreaktion durch Basenkatalyse wurde von meiner Vorgängerin E. Schaffert für die im Rahmen ihrer Dissertation hergestellten 1,4-disubstituierten Triazolderivate der allgemeinen Struktur **111** ^1H NMR-spektroskopisch genauer untersucht. Durch Aufnahme von ^1H NMR-Spektren bei bestimmten Zeitpunkten nach Basenzusatz und anschließender Integration des Signals für das Triazol-Proton konnten die Halbwertszeiten für die H/D-Austauschreaktionen bestimmt werden. Sie sind stark vom Substitutionsmuster des Triazols **111** abhängig und liegen im Bereich von Minuten bis hin zu Tagen.^[101]

Kein H/D-Austausch wurde von E. Schaffert für die 4-monosubstituierten Triazolderivate (**111**, R = H, R' = Alkyl) beobachtet, was damit zu erklären ist, dass im stark alkalischen Milieu zunächst eine Deprotonierung an N-1 des Triazols ($\text{pK}_s \sim 10$) erfolgt und damit das Proton an C-5 nicht mehr ausreichend sauer ist.^[101]

Die zu **111** regioisomeren 1,5-disubstituierten Triazole (**112**, Schema 19, Seite 47) scheinen keine H/D-Austauschreaktionen – hier befindet sich ein Triazol-H an C-4 – einzugehen. Dieses Phänomen wurde allerdings weder von E. Schaffert noch von mir genauer untersucht, da ich für meine Arbeit aufgrund der Einheitlichkeit sowohl für die 1,4- als auch für die 1,5-disubstituierten Triazolderivate

genau ein Äquivalent NaOD zu den entsprechenden NMR-Proben zugesetzt habe. Die so erhaltenen Proben zeigten auch nach mehreren Monaten Lagerung bei RT keinen innerhalb der Messungenauigkeit erkennbaren H/D-Austausch am Triazolring von **111** bzw. **112** (Signal des Triazol-Protons > 95% bezogen auf das äquatoriale Nipecotinsäure-Proton an C-2).

Nachweis der Regiochemie

Durch Azid-Alkin-Cycloaddition in Gegenwart von Kupfer war es mir gelungen, regioselektiv die 1,4-disubstituierten Triazole **111** und unter Ruthenium-Katalyse die 1,5-disubstituierten Analoga **112** herzustellen (vgl. Kapitel 4.2, Schema 19, Seite 47).

Der Nachweis der Regiochemie konnte durch Auswertung der entsprechenden NMR-Spektren erbracht werden. In den allermeisten Fällen lieferte die Interpretation von *heteronuclear multiple-bond correlation* (HMBC)-Spektren den eindeutigen Beleg, ob das 1,4- oder das 1,5-disubstituierte Triazol bei der Cycloadditionsreaktion entstanden ist, was hier exemplarisch für das 1,4-disubstituierte Triazol *rac*-**187e** erläutert werden soll (Abb. 17).

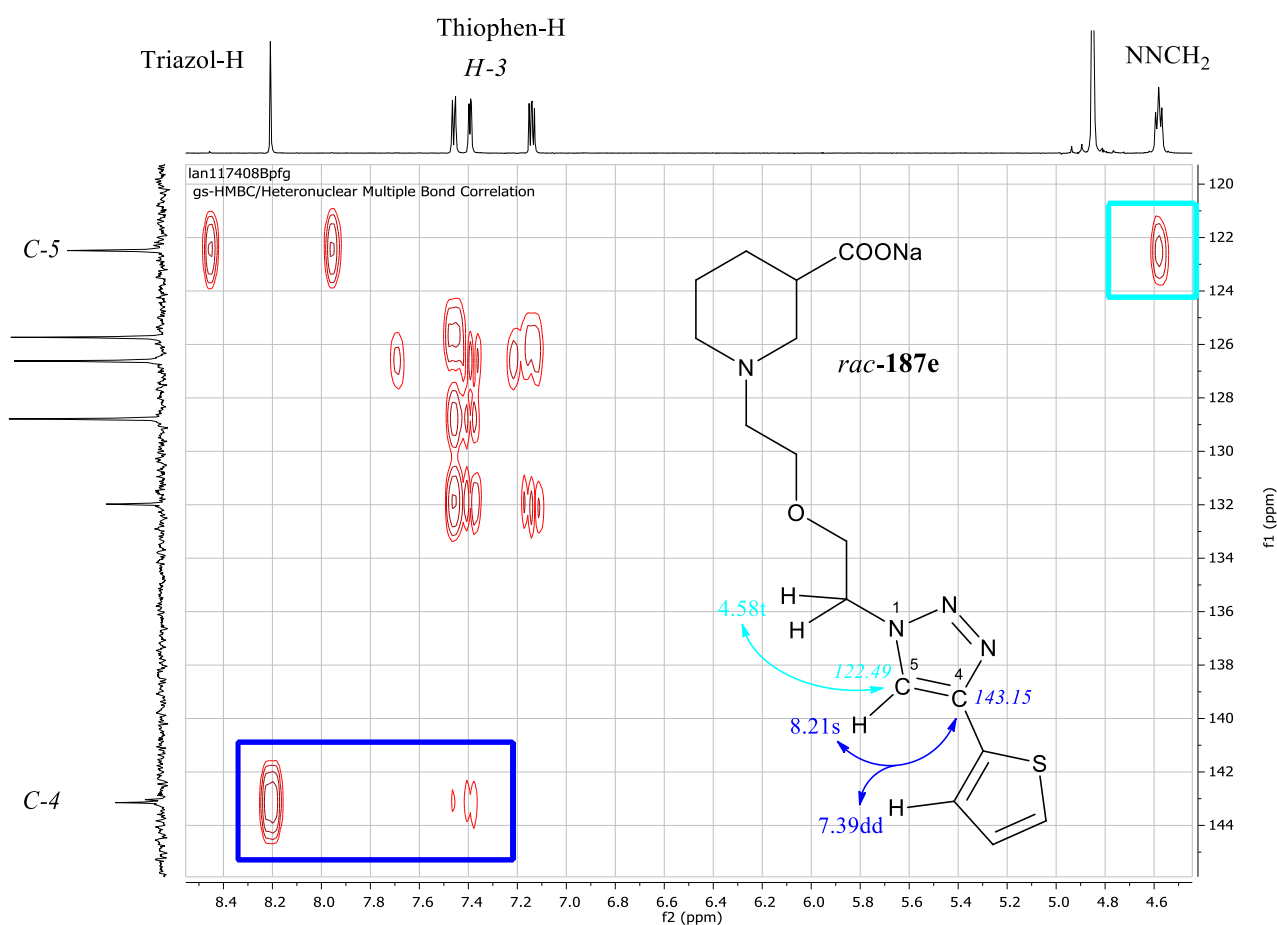


Abb. 17 Ausschnitt des HMBC-Spektrums des 1,4-disubstituierten Triazols *rac*-**187e**.

Das in *4-Position* mit einem Thiophenrest substituierte und über *N-1* mit der Seitenkette und damit der Nipicotinsäureeinheit verbundene Triazol *rac*-**187e** (Tab. 23, Seite 90) zeigt die typischen chemischen Verschiebungen für 1,4-disubstituierte Triazole: Der quartäre Triazol-Kohlenstoff (*C-4*) ist deutlich weiter ins Tieffeld (143.15 ppm, dunkelblau, Abb. 17) verschoben als *C-5* (122.49 ppm, hellblau, Abb. 17). Das HMBC-Spektrum zeigt für *C-4* eine Kopplung zum Triazol-H (Singulett bei 8.21 ppm) und zu *H-3* des Thiophenrests (Dublett von Dubletts bei 7.39 ppm). Das *C-5* des Triazols, an welches das Triazol-H gebunden ist, zeigt hingegen eine Kopplung zu den Protonen der Methylengruppe (Triplett bei 4.58 ppm) der Alkyl-Seitenkette, was nur für das 1,4-disubstituierte Triazol möglich ist, weshalb es sich um dieses Isomer handeln muss.

Für das 1,5-disubstituierte Regioisomer von *rac*-**187e**, die Verbindung *rac*-**193e** (Tab. 24, Seite 92), konnte kein eindeutiger Beleg für die Regiochemie durch Interpretation des HMBC-Spektrums erbracht werden, da die beiden Kohlenstoff-Atome des Triazols, *C-4* und *C-5*, die gleiche chemische Verschiebung (133.95 ppm) aufweisen und damit nicht unterschieden werden können. Deshalb wurde ein weiterer NMR-Versuch, ein sogenanntes DPGSE-NOE-Experiment, bei dem die Nähe von Protonen zueinander nicht über Bindungen, sondern durch den Raum aufgrund des *nuclear overhauser* (NO)-Effekts erkennbar wird, durchgeführt (s.u., Abb. 18).

Eingestrahlt wurde auf das *H-3* des Thiophenrests (Dublett vom Dublett bei 7.41 ppm, Abb. 18). Ich erhielt u.a. einen positiven NO-Effekt für die beiden Methylengruppen der Seitenkette, die dem Triazolring am nächsten sind, ein Triplett (4.68 ppm) und ein Multiplett (3.89–3.84 ppm). Nachdem der Thiophenrest einen positiven NO-Effekt zur Seitenkette zeigt, muss es sich in diesem Fall um das 1,5-disubstituierte Triazol *rac*-**193e** handeln.

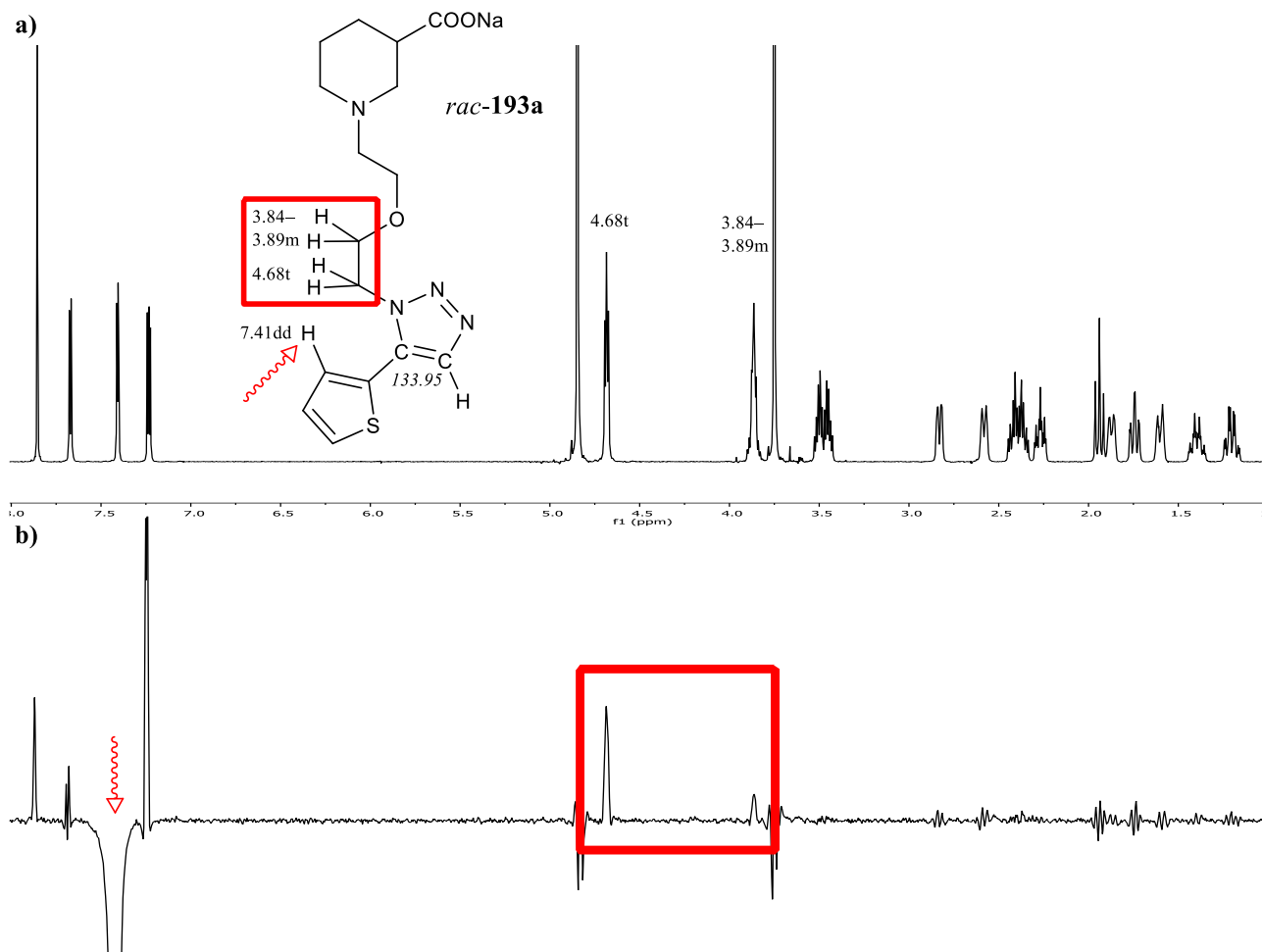


Abb. 18 DPGSE-NOE NMR-Experiment mit **rac-193e** [Na-Salz in D₂O, Referenz: 1,4-Dioxan (3.75 ppm)]:

a) ¹H NMR-Spektrum (1.0–8.0 ppm);

b) selektiver π -Puls bei 7.41 ppm.

Zur Sicherheit wurde das NOE-Experiment ebenfalls mit dem 1,4-disubstituierten Triazol **rac-187e**, bei dem die Regiochemie eindeutig anhand des HMBC-Spektrums belegt werden konnte (s.o.), durchgeführt. Eingestrahlt wurde erneut auf das *H*-3 des Thiophens (dd bei 7.39 ppm, Abb. 17). Ein positiver NO-Effekt wurde hier nur für *H*-4 des Thiophens und das Proton an *C*-5 des Triazols erhalten, nicht jedoch für die Methylengruppe(n) der Seitenkette. Der Thiophenrest und die Seitkette befinden sich in Verbindung **rac-187e** folglich nicht in räumlicher Nähe, wodurch die Regiochemie des 1,4-disubstituierten Triazols nochmal bestätigt werden konnte.

4.4 Sonstige Synthesen

Ergänzend zu den in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen linearen Synthesen der Nipicotinsäurederivate mit Triazol-Partialstruktur, deren Schlüsselschritt die in Kapitel 4.2 diskutierte Azid-Alkin-Cycloaddition ist, wollte ich für eine aussagekräftige Interpretation der biologischen Testergebnisse noch einige Referenzverbindungen (Kapitel 4.4.2) und Analoga von interessanten Verbindungen (Kapitel 4.4.1) synthetisieren.

Es sei angemerkt, dass die folgenden Reaktionen in der Regel nur einmal durchgeführt und die Reaktionsparameter nicht optimiert wurden.

4.4.1 Synthese von zu *rac*-**193a** analogen Verbindungen

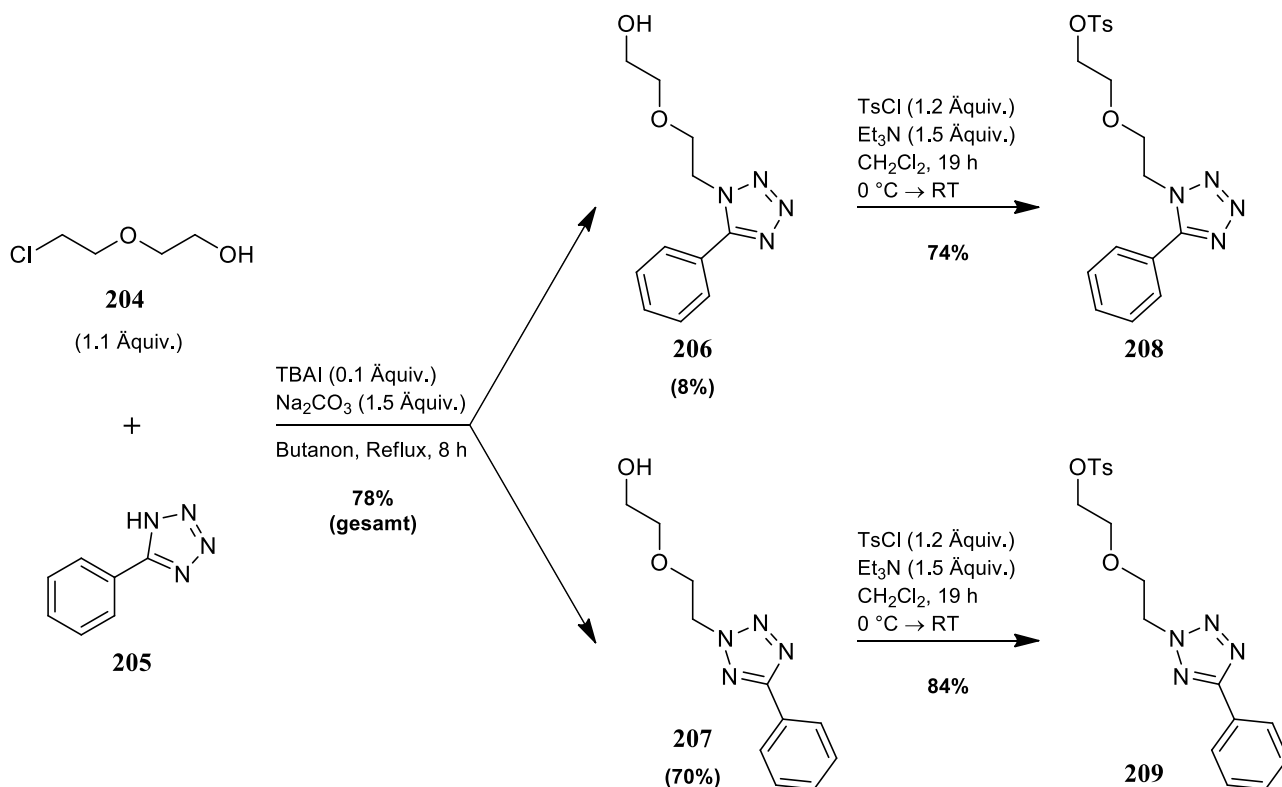
Die Zielverbindung 1-{2-[2-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidin-3-carbonsäure (*rac*-**193a**, Tab. 24, Seite 92) zeigte bei der biologischen Testung hohe inhibitorische Aktivität an und eine *bis dato* nicht bekannte Subtypenselektivität für mGAT3 (s. Kapitel 5.3).

Um einen detaillierteren Einblick in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) zu erhalten und ggf. die Affinität und Subtypenselektivität weiter zu steigern, sollten zusätzlich zu den in der Zielsetzung ausgegebenen Verbindungen der allgemeinen Struktur *rac*-**29** (Schema 3, Seite 23) weitere Analoga von *rac*-**193a** synthetisiert und an den murinen GABA-Transportern getestet werden.

Für den ersten Schritt der Synthese des Tetrazol-Analogons *rac*-**214** (Tab. 27, Seite 109), bei dem formal der Triazolring von *rac*-**193a** durch einen Tetrazolring ausgetauscht ist, sollte das käufliche 5-Phenyl-1*H*-tetrazol (**205**) mit 2-(2-Chlorethoxy)ethanol (**204**) *N*-alkyliert werden.

Für die in Schema 34 abgebildete *N*-Alkylierung von **205** verwendete ich einen leichten Überschuss des Alkylans **204** (1.1 Äquiv.) sowie Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, 0.1 Äquiv.), Natriumcarbonat (1.5 Äquiv.) als Base und Butanon als Lösungsmittel. Der Reaktionsansatz wurde für acht Stunden zum Rückfluss erhitzt.

Die noch nicht in der Literatur beschriebene Reaktion lieferte die beiden Regioisomere **206** und **207** im Verhältnis ~ 1:9 und einer Ausbeute von 8% bzw. 70% (Schema 34).



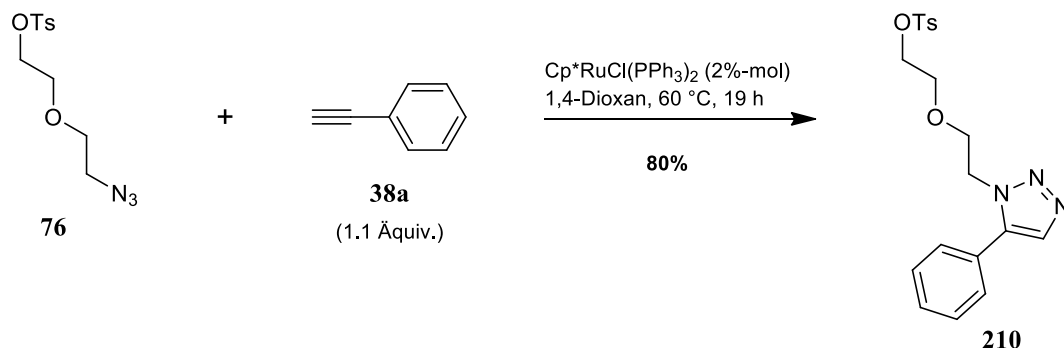
Schema 34 N-Alkylierung von Phenyl-1*H*-tetrazol (**205**) und weitere Tosylierung der Regioisomere **206** und **207**.

Die Strukturen der beiden Regioisomere **206** und **207** wurden durch Auswertung von NMR-Spektren (HMBC- und NOE-Experimente, vgl. Kapitel 4.3.3) eindeutig belegt. Die bevorzugte Bildung von **207** (Verhältnis ~ 9:1 zum Regioisomer **206**) kann dadurch erklärt werden, dass der nucleophile Angriff des symmetrischen Phenyltetrazol-Anions, welches durch Deprotonierung von **205** (pK_s = 4.5) gebildet wird, bevorzugt an *Position 2* erfolgt und nur in geringem Maße an *N-1*. Durch Variation der Reaktionsparameter wäre es wahrscheinlich möglich gewesen, das Verhältnis von **206** zu **207** bei oben beschriebener Reaktion zu Gunsten des gewünschten Produkts **206** zu verschieben, wurde allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

Im nächsten Schritt habe ich die beiden Alkohole **206** und **207** mit Tosylchlorid (1.2 Äquiv.) in Gegenwart von Triethylamin (1.5 Äquiv.) in Dichlormethan als Lösungsmittel über Nacht (18 bzw. 19 h) in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Tosylaten **208** (74%) und **209** (84%) umgesetzt (Schema 34). Die so erhaltenen Verbindungen **208** und **209** wurden für die Alkylierung von Ethylnipecotat (*RS*)-**34** verwendet (s.u.).

Die Darstellung eines weiteren Alkylans, **210**, durch das verschiedene weitere Analoga von *rac*-**193a** mit Triazol-Partialstruktur zugänglich sind, ist in Schema 35 abgebildet. Die Herstellung des Azids **76** erfolgte nach einer Literaturvorschrift von Zhao *et al.*^[124] und wurde bereits im Kapitel 4.1.2 (Seite 38) beschrieben.

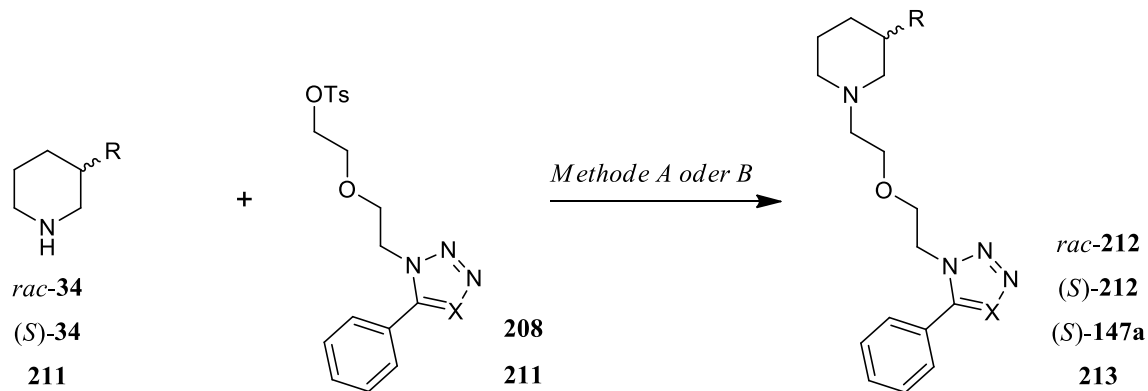
Nach den Standardbedingungen der RuAAC (vgl. Kapitel 4.2.2) reagierte das Azid **76** mit Phenylacetylen **38a** (1.1 Äquiv.) unter Ruthenium-Katalyse stereoselektiv zum 1,5-disubstituierten Triazol **210**. Die Ausbeute für die Cycloadditionsreaktion lag bei guten 80% (Schema 35).



Schema 35 Ruthenium(II)-katalysierte Cycloaddition des Azids **76** und Phenylacetylen (**38a**).

In Tab. 26 ist die *N*-Alkylierung von Nipecotinsäureethylester (*RS*)-**34** (*R* = COOEt) bzw. Piperidin **211** (*R* = H) durch die Tosylate **208** bzw. **210** (s.o.) zusammengefasst.

Tab. 26 *N*-Alkylierung von Ethylnipecotat (*RS*)-**34** bzw. Piperidin **211**.



Eintrag	Edukt 1		Edukt 2		Methode	Zeit [h]	Produkt	
	Nr.	R	Nr.	X			Nr.	Ausbeute ^c
1	<i>rac</i> - 34	COOEt	208	N	<i>A</i> ^a	17	<i>rac</i> - 212	90%
2	(<i>S</i>)- 34	COOEt	208	N	<i>B</i> ^b	17	(<i>S</i>)- 212	95%
3	(<i>S</i>)- 34	COOEt	210	CH	<i>B</i> ^b	16	(<i>S</i>)- 147a	76%
4	211	H	210	CH	<i>A</i> ^a	30	213	76%

^a Methode A: Ungefähr 30 Äquiv. Nipecotinsäureethylester (*rac*-**34**) bzw. Piperidin (**211**), RT.

^b Methode B: (*S*)-**34** (1.1 Äquiv.), Et₃N (3 Äquiv.), DMF (c ~ 0.1 M), 60° C.

^c Isolierte Ausbeuten.

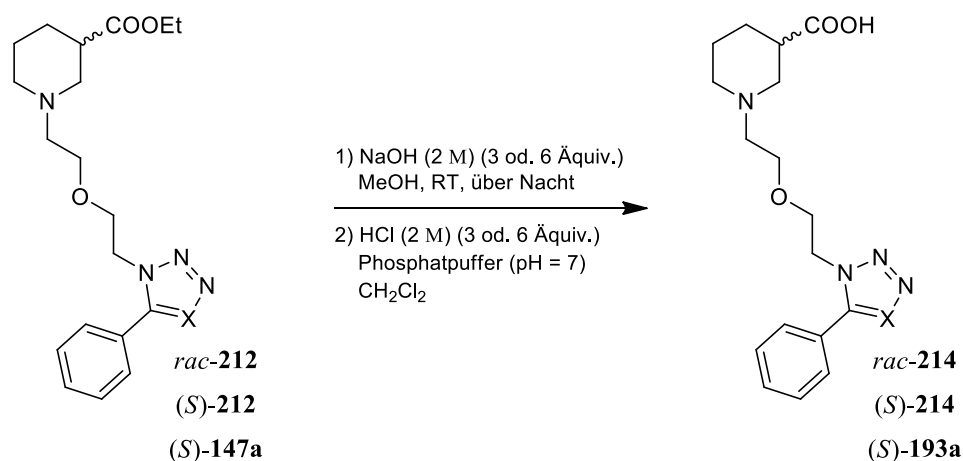
Nach der bewährten *Methode A*, bei der das zu alkylierende Amin im Überschuss (hier ~ 30 Äquiv.) eingesetzt wird und so nicht nur als Edukt, sondern auch als Solvens und Base dient (vgl. Kapitel 4.1.1), habe ich die Verbindungen *rac*-**212** und **213** hergestellt.

Die Reaktion von racemischem Nipecotinsäureethylester (*rac*-**34**) mit dem Tosylat **208** lieferte nach 17 h bei RT das gewünschte Produkt *rac*-**212** mit 90% Ausbeute (Tab. 26, Eintrag 1). Die analoge Umsetzung von Piperidin **211** mit dem Tosylat **210** ergab nach 30 h bei RT die Verbindung **213** mit 76% Ausbeute (Tab. 26, Eintrag 4).

Für die Darstellung der (*S*)-konfigurierten Nipecotinsäurederivate (*S*)-**212** und (*S*)-**147a** ging ich nach *Methode B* vor: (*S*)-**34** (1.1 Äquiv.) wurde zusammen mit dem entsprechenden Tosylat (**208** bzw. **210**) und Et₃N (3 Äquiv.) in DMF gelöst und bei 60 °C über Nacht gerührt. Nach Aufreinigung erhielt ich (*S*)-**212** zu 95% und (*S*)-**147a** zu 76% (Tab. 26, Eintrag 2 und 3).

In einem letzten Schritt musste noch die Esterfunktion der Verbindungen *rac*-**212**, (*S*)-**212** und (*S*)-**147a** hydrolysiert werden, um zu den freien Aminosäuren *rac*-**214**, (*S*)-**214** und (*S*)-**193a** zu gelangen (Tab. 27).

Tab. 27 Basische Hydrolyse der Nipecotinsäureethylester *rac*-**212**, (*S*)-**212** und (*S*)-**147a**.

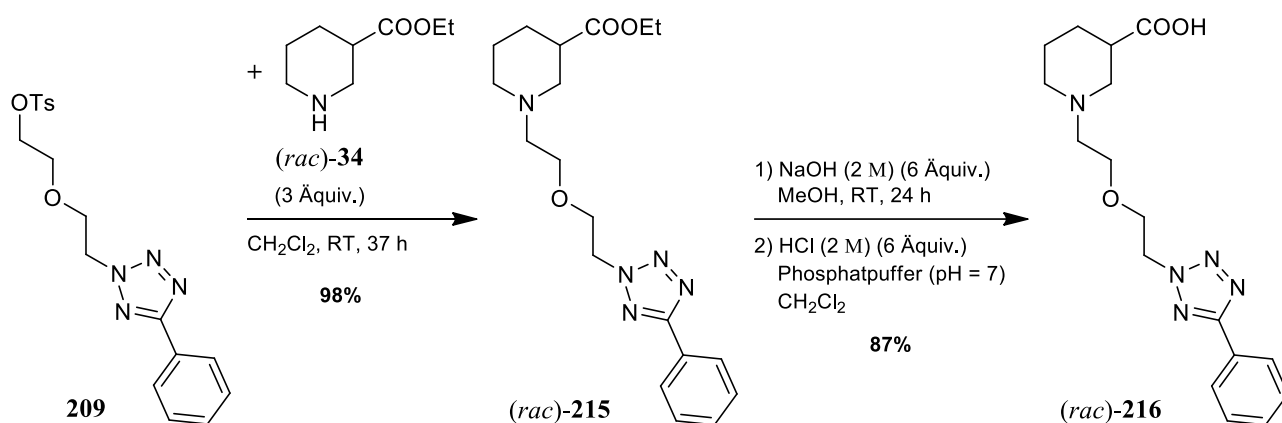


Eintrag	Edukt	X	Base	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute
1	<i>rac</i> - 212	N	6 Äquiv.	16	<i>rac</i> - 214	98%
2	(<i>S</i>)- 212	N	6 Äquiv.	16	(<i>S</i>)- 214	100%
3	(<i>S</i>)- 147a	CH	3 Äquiv.	18	(<i>S</i>)- 193a	100%

Analog zu der in Tab. 24 (Seite 92) beschriebenen Verseifung von *rac*-**147a** wurden die Hydrolysen von *rac*-**212**, (*S*)-**212** und (*S*)-**147a** ebenfalls mit 2 M Natronlauge (3 bzw. 6 Äquiv.) in Methanol bei Raumtemperatur über Nacht (16–18 h) durchgeführt. Nach Neutralisation und Extraktion mit CH₂Cl₂ konnte ich die Zielverbindungen *rac*-**214**, (*S*)-**214** und (*S*)-**193a** in annähernd quantitativen Ausbeuten erhalten (98%–100%, Tab. 27, Eintrag 1–3).

Es sei angemerkt, dass es bei dieser relativ milden Hydrolyse-Methode zu keiner basenkatalysierten Racemisierung kommt und die (*S*)-Konfiguration an C-3 der Nipecotinsäureeinheit von (*S*)-**214** bzw. (*S*)-**193a** erhalten bleibt.

In Schema 36 ist abschließend noch die Synthese des zu *rac*-**212** regioisomeren 2,5-disubstituierten Tetrazolderivats *rac*-**216** abgebildet. Die Herstellung des Tosylats **209** wurde bereits weiter oben besprochen (Schema 34).



Schema 36 Synthese des Nipecotinsäurederivats *rac*-**216** mit Tetrazol-Partialstruktur.

Für die nucleophile Substitution am Tosylat **209** wurde ein dreifacher Überschuss des racemischen Nipecotinsäureethylester *rac*-**34** eingesetzt und der Ansatz für 37 h bei RT in CH₂Cl₂ als Lösungsmittel gerührt. Nach Filtration über eine kurze Kieselgel-Säule erhielt ich *rac*-**215** fast quantitativ (98%, Schema 36).

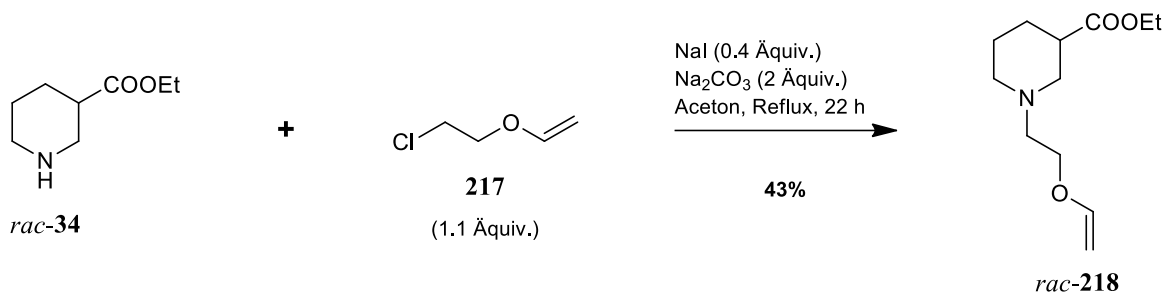
Der Ethylester *rac*-**215** wurde entsprechend der Standardvorschrift für die Esterhydrolyse (s.o.) in Gegenwart von 2 M NaOH (6 Äquiv.) gespalten. Neutralisation und Extraktion mit CH₂Cl₂ ergab die freie Aminosäure *rac*-**216** mit einer Ausbeute von 87% (Schema 36).

4.4.2 Synthese von Referenzverbindungen

Die Verbindung 1-{2-[2-(1,1'-Biphenyl-2-yl)ethoxy]ethyl}nipecotinsäure, welche als Leitstruktur für einen Großteil der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen diente (vgl. Abb. 9, Seite 21), war von der dänischen Arbeitsgruppe um K. E. Andersen in Form des (*R*)-Enantiomers [(*R*)-**15**] synthetisiert und bezüglich ihrer inhibitorischen Aktivität an Rattensynaptosomen (entspricht hauptsächlich rGAT-1) untersucht worden (vgl. Tab. 3, Seite 16).^[76]

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den von mir hergestellten Nipecotinsäurederivaten mit Triazol-Partialstruktur zu ermöglichen, sollte das Razemat *rac*-**15** synthetisiert und bei uns am Arbeitskreis auch an den vier GABA-Transporter-Subtypen der Maus (mGAT1–4) charakterisiert werden. Dazu wurde eine neue Syntheseroute entwickelt, welche die ursprünglich von Andersen *et al.* publizierte Route zur Darstellung von (*R*)-**15** von sechs auf vier Stufen verkürzt. Schlüsselschritt sollte eine Palladium-katalysierte Heck-Reaktion des Vinylethers *rac*-**218** mit 2-Iodbiphenyl **219** sein (Schema 38, Seite 112).

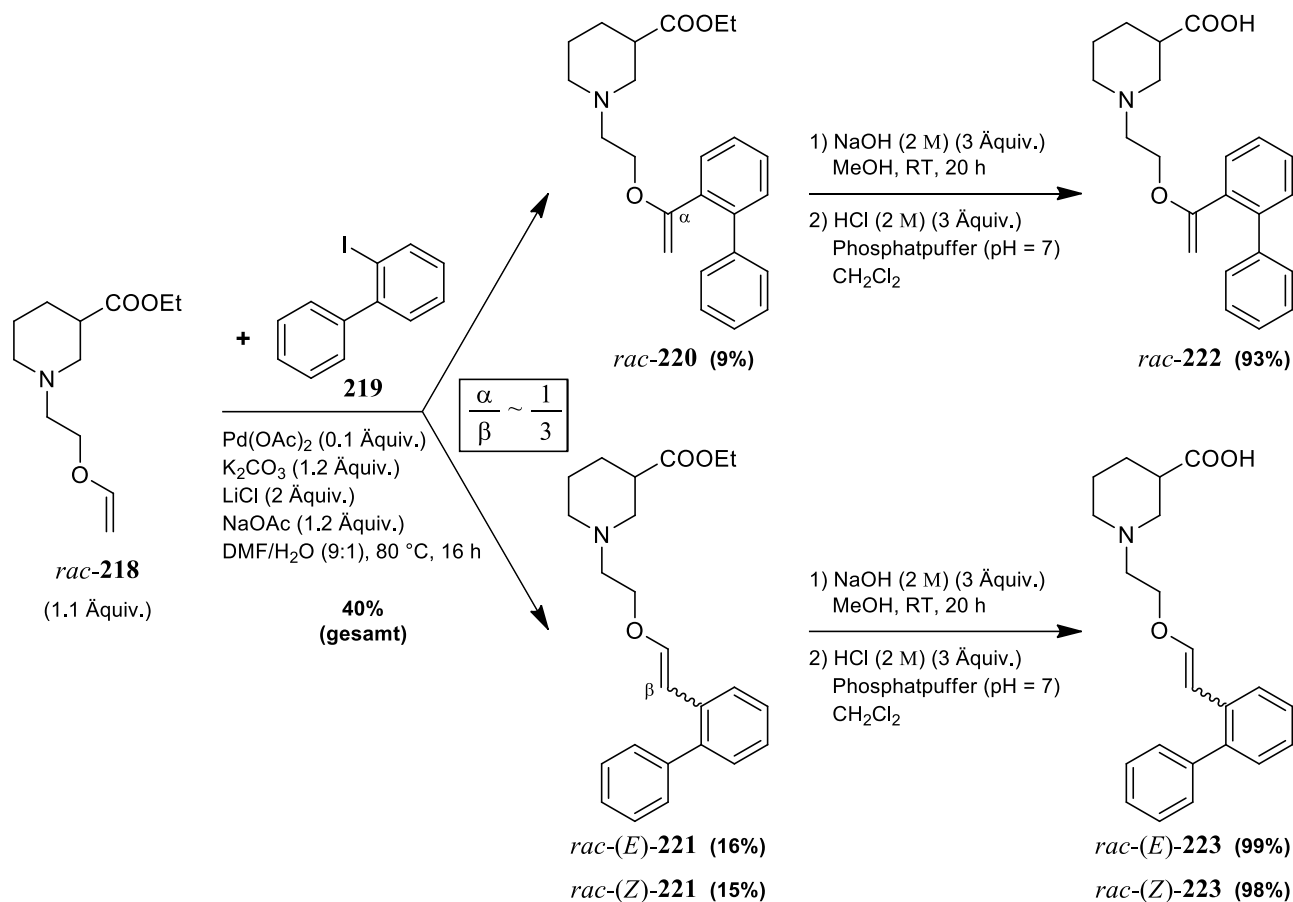
Zuerst musste dazu das literaturbekannte Vinyletherderivat *rac*-**218**^[154] synthetisiert werden (Schema 37).



Schema 37 Direkte Darstellung der literaturbekannten Verbindung *rac*-**218**^[154] aus *rac*-**34** und **217**.

Ich verwendete für die *N*-Alkylierung von Ethylnipecotat (*rac*-**34**) den käuflichen 2-Chlorethyl(vinyl)ether **217** anstelle des von Quandt *et al.* für die Darstellung von *rac*-**218** verwendeten Tosylat-Analogons,^[154] das in einem zusätzlichen Schritt erst aus dem entsprechenden Alkohol hergestellt werden muss. Als Reaktionsbedingungen wählte ich eine bewährte Methode (vgl. Kapitel 4.1.1.1), bei der in einer Finkelstein-Reaktion *in situ* das Alkylchlorid **217** mit NaI (0.4 Äquiv.) in das entsprechende Alkyljodid überführt wird, um dann eine bessere Abgangsgruppe für die anschließende nucleophile Substitution durch das sekundäre Amin *rac*-**34** zu haben. Als Base diente Na₂CO₃ (2 Äquiv.) und als Lösungsmittel Aceton. Nach 22 h Erhitzen zum Rückfluss war die Umsetzung annähernd komplett (DC-Kontrolle), allerdings wurden nach einer Filtration über eine kurze Kieselgel-Säule nur 43% des Produkts erhalten, was durch die Flüchtigkeit von *rac*-**218** im Hochvakuum (zur Entfernung von Lösungsmittelresten) erklärt werden kann (Schema 37).

Im nächsten Schritt wollte ich den Vinylether *rac*-**218** mit 2-Iodbiphenyl **219** in einer Palladium-katalysierten Heck-Reaktion kuppeln. (Schema 38).



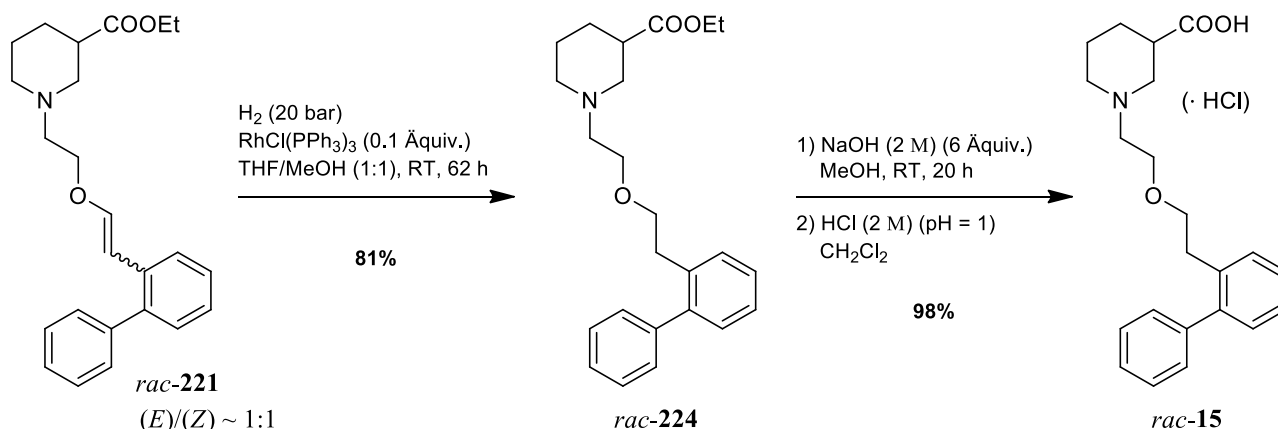
Schema 38 Pd-katalysierte Heck-Reaktion des Vinylethers *rac*-**218** mit 2-Iodbiphenyl **219** und Esterhydrolyse.

Für den ersten Schritt der in Schema 38 abgebildeten Synthesesequenz, die Heck-Reaktion von *rac*-**218**, wurde auf eine von der Arbeitsgruppe um Hallberg entwickelte Methode^[155] für die Kupplung von Vinyletherderivaten zurückgegriffen, die auch schon von G. Quandt bei uns am Arbeitskreis für ähnliche Kupplungsreaktionen angewandt wurde.^[154]

Ich verwendete allerdings keinen zweifachen Überschuss des Olefins *rac*-**218**, sondern nur 1.1 Äquivalente (bezogen auf das Halogenid **219**). Ansonsten ließ ich die Reaktionsbedingungen unverändert: Als Präkatalysator diente Pd(OAc)₂ (0.1 Äquiv.), als Base K₂CO₃ (1.2 Äquiv.) und als Lösungsmittel ein Gemisch aus DMF/H₂O (~ 9:1). Der Zusatz der Salze NaOAc (1.2 Äquiv.) und LiCl (2 Äquiv.) wirkt sich laut der Hallberg-Gruppe positiv auf die Reaktionsgeschwindigkeit aus. Die Reaktion lieferte nach 16 h bei 80 °C und entsprechender Aufarbeitung des Reaktionsansatzes ein komplexes Gemisch an Produkten und Nebenprodukten (nicht genauer analysiert). Nach säulenchromatographischer Trennung konnte ich die monoarylierten Alkenderivate *rac*-**220**, *rac*-(*E*)-**221** und *rac*-(*Z*)-**221** in Ausbeuten von 9%, 16% und 15% isolieren. Es war also sowohl in α - als auch in β -Position des elektronenreichen Olefins *rac*-**218** zu einer Arylierung ($\alpha/\beta \sim 1:3$) gekommen. Das (*E*)/(*Z*)-Isomerenverhältnis für das β -Kupplungsprodukt *rac*-**221** war annähernd 1:1.

Die bei der Reaktion erhaltenen und noch nicht in der Literatur beschriebenen ungesättigten Verbindungen *rac*-**220** und *rac*-(*E*)/(*Z*)-**221** wurden für analytische Zwecke getrennt (s.o.) und des Weiteren durch Hydrolyse der Esterfunktion mit 2 M NaOH in die freien Aminosäuren *rac*-**222** (93%) und *rac*-(*E*)/(*Z*)-**223** (> 98% Ausbeute) überführt, um sie ihrerseits an den murinen GABA-Transportproteinen mGAT1–4 charakterisieren zu können

Die oben beschriebene Heck-Reaktion wurde unter den gleichen Bedingungen nochmals wiederholt und ergab ein ähnliches Ergebnis bezüglich der Isomerenverhältnisse der monoarylierten Produkte. Das α -Kupplungsprodukt *rac*-**220** wurde vom β -Kupplungsprodukt *rac*-**221** abgetrennt und das (*E*)/(*Z*)-Gemisch ($\sim 1:1$) von *rac*-**221** direkt für den nächsten Schritt, die katalytische Hydrierung verwendet (Schema 39).



Schema 39 Neuer Syntheseweg zur Darstellung von *rac*-**15**.^a

Für die Hydrierung der C-C-Doppelbindung habe ich *rac*-(*E*)/(*Z*)-**221** in THF/MeOH (1:1) gelöst, Wilkinson-Katalysator $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (0.1 Äquiv.) zugegeben und einer H_2 -Atmosphäre (20 bar) bei RT für 62 h ausgesetzt. Nach Aufreinigung konnte ich so *rac*-**224** in 81% Ausbeute erhalten. Abschließend wurde *rac*-**224** nach den Standardbedingungen mit NaOH hydrolysiert. Nach Einstellen auf pH = 1 erhielt ich die freie Aminosäure *rac*-**15** als Hydrochlorid (98%, Schema 39).

^a Von Andersen *et al.* wurden die enantiomerenreinen Moleküle (*R*)-**15** bzw. (*R*)-**224** auf anderem Weg hergestellt.^[76]

5 BIOLOGISCHE PRÜFUNG

Alle von mir im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Nipecotinsäurederivate mit Triazol-Partialstruktur (vgl. Kapitel 4.2 bzw. 4.3) wurden von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für biologische Prüfung des Arbeitskreises an den vier murinen GABA-Transportproteinen hinsichtlich ihrer Affinität zu mGAT1 bzw. inhibitorischen Potenz an mGAT1–mGAT4 charakterisiert. Die Ergebnisse für die Zielverbindungen sind in Kapitel 5.3 zusammengefasst.

Auch die Nipecotinsäure-Grundkörper mit terminaler Alkin- bzw. Azidfunktion (vgl. Kapitel 4.1.1 bzw. 4.1.2 sowie 4.3.1.1) sollten einer biologischen Testung an den GABA-Transportproteinen unterzogen werden, um bewerten zu können, inwieweit sich die Einführung von substituierten Triazolringen in die lipophile Seitenkette positiv auf die GABA-Uptake-Inhibition auswirkt. Die Testergebnisse der Grundkörper sind in Kapitel 5.2 zu finden.

Eine detaillierte Interpretation von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) ist für die Verbindung (*RS*)-**193a** in Kapitel 5.5 beschrieben.

5.1 Testsysteme und Auswertung

Bei uns am Arbeitskreis werden sowohl Radioligand- als auch MS-Bindungs-Assays für die routinemäßige Untersuchung von Testsubstanzen an den murinen GABA-Transportproteinen verwendet.^[5-6]

5.1.1 [³H]GABA-Uptake-Assay

Für die [³H]GABA-Uptake-Assays wurden HEK-Zellen verwendet, welche den jeweiligen Subtyp der murinen GABA-Transporter mGAT1–4 stabil exprimieren. Die Experimente wurden nach einem von Kragler *et al.* entwickelten Verfahren^[5] durchgeführt, bei dem gemessen wird, in welchem Ausmaß die durch die membranständigen Transporter mGAT1–mGAT4 vermittelte Aufnahme von Tritium-markierter γ -Aminobuttersäure ([³H]GABA) durch die Testsubstanz inhibiert wird. Die Quantifizierung erfolgt mit Hilfe der Flüssigszintillationsspektroskopie. Vom so bestimmten Gesamtuptake wird anschließend der unspezifische Uptake subtrahiert, um den spezifischen Uptake an [³H]GABA zu erhalten, der wiederum auf den nicht-inhibierten spezifischen Uptake bezogen werden kann und den verbleibenden Uptake (Restuptake) in Gegenwart des potentiellen Inhibitors als Prozentanteil angibt.

Routinemäßig wird bei uns am Arbeitskreis in den ersten Screenings die Testsubstanz mit einer Konzentration von 100 μM im Assay eingesetzt. Liegt der Mittelwert des verbleibenden Uptakes nach mindestens zwei unabhängigen Experimenten über 50%, so wird in der Regel keine Inhibitionskurve zur Ermittlung des pIC_{50} -Wertes aufgenommen, da die Substanz als wenig potenter Inhibitor ($\text{pIC}_{50} \leq 4$) angesehen wird. In den nachfolgenden Tabellen ist in einem solchen Fall der Restuptake als Prozentwert bei $c = 100 \mu\text{M}$ angegeben.

Für alle anderen Testverbindungen, die bei einer Konzentration von 100 μM die Aufnahme von GABA in die HEK-Zellen um mindestens 50% reduzieren, wird eine Inhibitionskurve bei mindestens sechs verschiedenen Konzentrationen (jeweils als Triplikat) aufgenommen (Abb. 19).

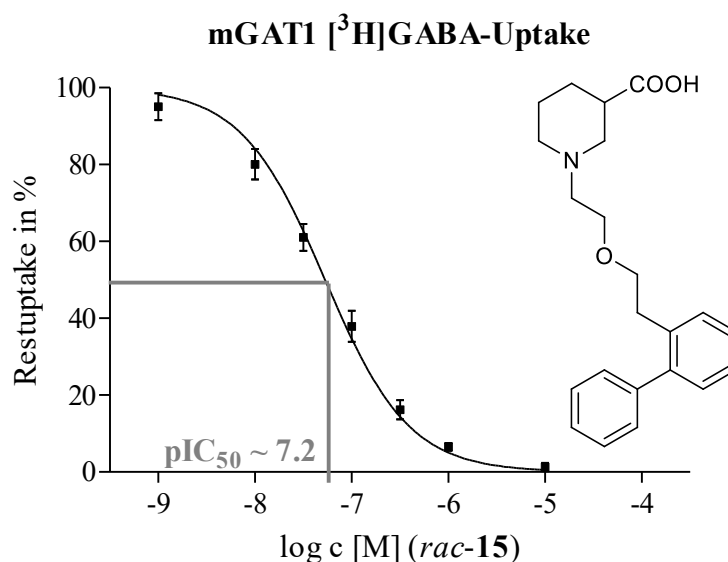


Abb. 19 Inhibitionskurve der Referenzverbindung *rac-15*.

Durch Auswertung der Kurve erhält man den IC_{50} -Wert, d.h. diejenige Konzentration der Testsubstanz, bei der 50% des GABA-Uptakes blockiert werden. Angegeben wird meist der pIC_{50} -Wert, der als negativ dekadischer Logarithmus des IC_{50} -Wertes definiert ist. Je größer folglich der pIC_{50} -Wert einer Substanz, desto größer die inhibitorische Potenz (Abb. 19).

In einigen Fällen kam es auch vor, dass beim Screening der zu testenden Verbindung ($c = 100 \mu\text{M}$) ein Prozentwert $< 50\%$ ermittelt wurde (s.o.), die Anfertigung und Auswertung einer Inhibitionskurve aber einen $\text{pIC}_{50} < 4.00$ ergab oder andererseits keine auswertbare Kurve erhalten werden konnte (z.B. wegen Unlöslichkeit der Substanz im Assay-Medium bei höheren Konzentrationen). Für letzteren Fall ist der ursprünglich erhaltene, unter 50% liegende Prozentwert tabelliert.

5.1.2 MS-Bindungs-Assay

In einem kompetitiven MS-Bindungs-Assay wurde zusätzlich die Affinität der Testverbindungen zum murinen GABA-Transporter des Subtyps 1 (mGAT1) ermittelt. Die Methode für dieses Bindungsexperiment, bei dem man, wie der Name schon sagt, die Bindungsaffinität – und nicht wie bei den [³H]GABA-Uptake-Assays die funktionelle Aktivität – erhält, wurde von C. Zepperitz im Rahmen ihrer Doktorarbeit bei uns im Arbeitskreis entwickelt.^[6]

Das Prinzip dahinter ist, dass die zu testende Substanz mit dem potenten, mGAT1-selektiven Inhibitor NO-711 (**13**, pIC₅₀ = 6.83, Tab. 3, Seite 16) um die Bindungsstelle im Transporter konkurriert. Je größer die Affinität der Testsubstanz zum Target ist, desto stärker wird die Markersubstanz NO-711 (**13**) verdrängt. Von Vorteil bei diesem Assay ist, dass die Quantifizierung massenspektrometrisch erfolgen kann und deshalb kein radioaktiver Marker eingesetzt werden muss.

Analog zu der für die [³H]GABA-Uptake-Assays beschriebenen Standardvorgehensweise wurde nur für Substanzen, die in einem ersten Screening bei einer eingesetzten Konzentration von 100 µM mehr als 50% des Markers von der Bindungsstelle verdrängen konnten, eine komplette Kurve aufgenommen und ein IC₅₀-Wert bestimmt. Der IC₅₀-Wert kann mit Hilfe des von Cheng und Prusoff gefundenen Zusammenhangs in die Inhibitionskonstante K_i umgerechnet werden (Abb. 20):

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[M]}{K_d}} \quad \begin{array}{l} [M] = \text{Konzentration des Markers} \\ K_d = \text{Dissoziationskonstante des Markers} \end{array}$$

Abb. 20 Cheng-Prusoff-Gleichung zur Berechnung von K_i - aus IC₅₀-Werten.^[156]

Die Affinitäten zu mGAT1 sind für die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen als p K_i -Werte, also als negativ dekadischer Logarithmus der K_i -Werte, angegeben.

Sowohl für p K_i - als auch pIC₅₀-Werte, bei denen Fehlergrenzen angegeben sind, handelt es sich um den Mittelwert ± SEM (*standard error of mean* = Standardfehler) aus mindestens drei unabhängigen Experimenten ($n \geq 3$). Für den Fall, dass der beim ersten Versuch gefundene p K_i bzw. pIC₅₀ < 5.00 war, wurde in der Regel auf eine Wiederholung des Experiments verzichtet, weshalb auch keine Fehlergrenzen angegeben sind ($n < 3$).

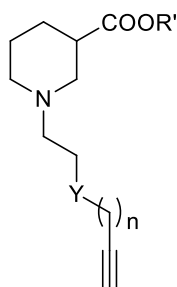
5.2 Testergebnisse der Nipecotinsäure-Grundkörper

Wie bereits erwähnt sollten auch die für die Azid-Alkin-Cycloaddition benötigten Nipecotinsäure-Grundkörper, die in der lipophilen Seitenkette eine Alkin- bzw. Azidfunktion aufweisen, an den murinen GABA-Transportern getestet werden. Damit eine gute Vergleichbarkeit der biologischen Aktivitäten der Zielverbindungen (freie Aminosäuren) mit den biologischen Aktivitäten der ihnen zugrunde liegenden Grundkörper möglich ist, wurde die Esterfunktion der jeweiligen Grundkörper wie in Kapitel 4.3.1.1 beschrieben gespalten und die freien Säuren ebenfalls der biologischen Prüfung unterzogen. Die Testergebnisse der Nipecotinsäure-Grundkörper mit freier Carbonsäurefunktion ($R' = H$) und der entsprechenden Ethylesterderivate ($R' = Et$) sind in den nachfolgenden Tabellen zusammen aufgeführt nach steigender Spacerlänge sortiert.

An dieser Stelle sei nochmal auf Tab. 2 (Seite 15) verwiesen, in der zum Vergleich die pIC_{50} -Werte von γ -Aminobuttersäure (**1**) und (*RS*)-Nipecotinsäure [(*RS*)-**12**] an mGAT1–4 aufgelistet sind.

In Tab. 28 sind die Ergebnisse der biologischen Testung der Nipecotinsäurederivate mit Alkynyl- bzw. Alkinyloxyalkyl-Substituenten am Stickstoff, *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58** (Kapitel 4.1.1.1 und 4.1.1.2) sowie deren freie Säuren *rac*-**161**–*rac*-**163** (Kapitel 4.3.1.1) zusammengefasst.

Tab. 28 Testergebnisse der Alkin-Grundkörper *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58** und der Säuren *rac*-**161**–*rac*-**163**.



$R' = Et$ *rac*-**45**, *rac*-**50**, *rac*-**58**

$R' = H$ *rac*-**161**–*rac*-**163**

Eintrag	Nr.	Y	n	R'	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 45	CH ₂	1	Et	100%	89%	80%	78%	84%
2	<i>rac</i> - 161 ^{c, d}	CH ₂	1	H	81%	89%	65%	>100%	>100%
3	<i>rac</i> - 50	O	1	Et	95%	99%	87%	88%	76%
4	<i>rac</i> - 162 ^d	O	1	H	100%	73%	79%	90%	76%

Tab. 28 (Fortsetzung)

Eintrag	Nr.	Y	n	R'	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
						mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
5	<i>rac</i> -58	O	2	Et	76%	92%	86%	>100%	71%	
6	<i>rac</i> -163	O	2	H	87%	>100%	80%	90%	91%	

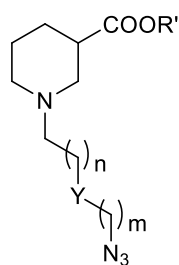
^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [3 H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Michaela Prothiwa hergestellt. ^d Als Hydrochlorid untersucht.

Die Verbindungen in Tab. 28 zeigen allesamt keine nennenswerte inhibitorische Aktivität an den einzelnen GABA-Transporter-Subtypen. Der verbleibende Uptake bei einer Konzentration von 100 μ M liegt sowohl für die Ester als auch die freien Säuren (z.T. deutlich) über 50%. Gleiches gilt für die Bindungsaffinität an mGAT1. Die gefundenen Ergebnisse korrelieren mit den Erwartungen, da den Grundkörpern das für potente GAT-Inhibitoren typische aromatische Strukturelement im lipophilen Rest fehlt (vgl. Kapitel 2.2).

Ein ähnliches Bild ergab sich für die analogen Grundkörper, die eine terminale Azidfunktion in der Seitenkette aufweisen (Tab. 29).

Tab. 29 Testergebnisse der Azid-Grundkörper *rac*-80–*rac*-87 und deren freie Aminosäuren *rac*-167–*rac*-174.

R' = Et *rac*-80–*rac*-87

R' = H *rac*-167–*rac*-174

Eintrag	Nr.	n	m	Y	R'	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
							mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> -80	0	0	CH ₂	Et	93%	93%	91%	92%	93%	
2	<i>rac</i> -167	0	0	CH ₂	H	94%	78%	92%	88%	88%	
3	<i>rac</i> -81	0	1	CH ₂	Et	94%	81%	98%	89%	91%	
4	<i>rac</i> -168	0	1	CH ₂	H	97%	64%	90%	95%	92%	

Tab. 29 (Fortsetzung)

Ein- trag	Nr.	n	m	Y	R´	p <i>K</i> _i (± SEM) ^a	pIC ₅₀ (± SEM) bzw. Restuptake (100 µM) ^b				
						mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
5	<i>rac</i> - 82	1	1	CH ₂	Et	93%	96%	81%	79%	79%	
6	<i>rac</i> - 169	1	1	CH ₂	H	92%	84%	73%	89%	81%	
7	<i>rac</i> - 83	1	2	CH ₂	Et	83%	86%	76%	77%	91%	
8	<i>rac</i> - 170	1	2	CH ₂	H	71%	88%	96%	82%	98%	
9	<i>rac</i> - 84	1	2	O	Et	98%	96%	97%	84%	89%	
10	<i>rac</i> - 171	1	2	O	H	79%	92%	82%	86%	90%	
11	<i>rac</i> - 85 ^c	1	3	CH ₂	Et	91%	66%	69%	78%	77%	
12	<i>rac</i> - 172 ^c	1	3	CH ₂	H	77%	56%	82%	75%	90%	
13	<i>rac</i> - 86	1	3	O	Et	90%	92%	76%	88%	96%	
14	<i>rac</i> - 173	1	3	O	H	58%	69%	85%	78%	65%	
15	<i>rac</i> - 87	2	2	O	Et	100%	74%	80%	88%	76%	
16	<i>rac</i> - 174	2	2	O	H	88%	69%	88%	90%	75%	

^a Ist der p*K*_i < 4, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei c = 100 µM Testsubstanz angegeben.

^b Ist der pIC₅₀ < 4 od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei c = 100 µM Testsubstanz angegeben.

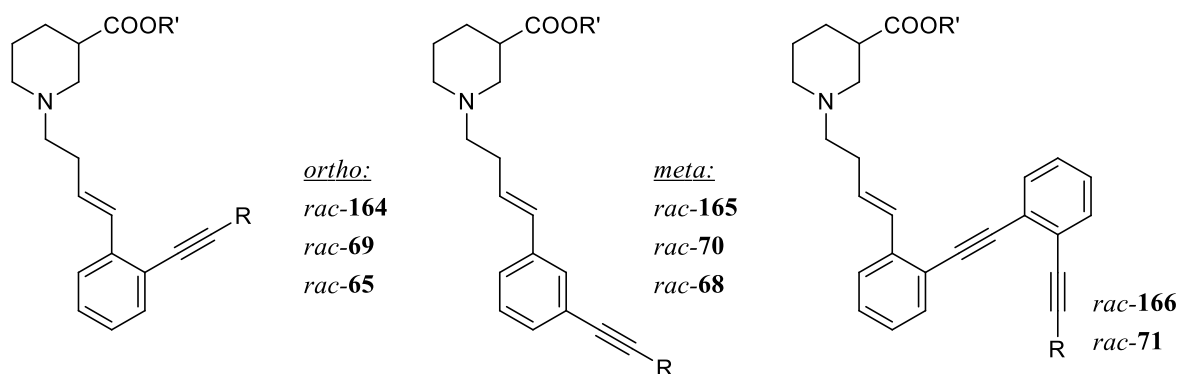
^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Oben stehende Tab. 29 zeigt die Ergebnisse der biologischen Prüfung der Nipicotinsäure-Grundkörper mit terminaler Azid-Funktion in der Seitenkette. Sowohl die Esterderivate *rac*-**80**–*rac*-**87** als auch die davon abgeleiteten freien Säuren *rac*-**167**–*rac*-**174** können den GABA-Uptake durch mGAT1–4 nur geringfügig inhibieren (verbleibender Uptake > 50% bei c = 100 µM, Tab. 29, Eintrag 1–16).

Betrachtet man die in den Bindungs-Assays an mGAT1 bestimmten Werte, so erkennt man, dass keine der Verbindung in Tab. 29 eine hohe Affinität zu mGAT1 zeigt. Die p*K*_i-Werte dürften z.T. deutlich unter 4.00 liegen, lediglich für das freie Nipicotinsäurederivat *rac*-**173** konnte mit 58% (c = 100 µM) ein Wert bestimmt werden, der auf einen p*K*_i-Wert von knapp unter 4.00 schließen lässt (Tab. 29, Eintrag 14).

Interessantere Ergebnisse hingegen lieferten die in Tab. 30 (s.u.) zu sehenden Verbindungen, allesamt Nipicotinsäurederivate mit Ethinylphenylbutenyl-Seitenkette, die rund um die Synthese der Grundkörper *rac*-69 und *rac*-70 entstanden sind (Kapitel 4.1.1.3).

Tab. 30 Testung der Ethinylphenylderivate *rac*-65 bzw. *rac*-68–*rac*-71 und der freien Säuren *rac*-164–*rac*-166.



Ein- trag	Nr.	R'	R	pK_i (\pm SEM) ^a mGAT1	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
					mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> -65	Et	TMS	54%	4.47	4.94	4.47	4.48
2	<i>rac</i> -69	Et	H	73%	68%	56%	68%	71%
3	<i>rac</i> -164	H	H	5.07 (\pm 0.11)	4.71	63%	91%	86%
4	<i>rac</i> -68	Et	TMS	83%	4.01	4.93	4.79	4.58
5	<i>rac</i> -70	Et	H	88%	70%	64%	56%	59%
6	<i>rac</i> -165	H	H	5.05 (\pm 0.08)	4.49	82%	81%	86%
7	<i>rac</i> -71	Et	TMS	85%	66%	55%	87%	74%
8	<i>rac</i> -166	H	H	5.56 (\pm 0.02)	5.10 (\pm 0.07)	65%	4.05	4.48

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (13) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [^3H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

Die beiden Ethylester *rac*-**69** und *rac*-**70** selbst inhibieren mGAT1–4 nur unwesentlich ($pIC_{50} < 4.00$, Tab. 30, Eintrag 2 und 5), allerdings ergaben die GABA-Uptake-Experimente für die ebenfalls getesteten Vorstufen *rac*-**65** und *rac*-**68**, bei denen die Alkinfunktion noch die TMS-Schutzgruppe trägt, pIC_{50} -Werte zwischen 4 und 5 für alle vier GAT-Subtypen (Tab. 30, Eintrag 1 und 4). Es deutet sich eine leichte Präferenz für den Subtyp mGAT2 an (pIC_{50} -Werte von knapp 5). Dabei scheint die Position, an der sich die Trimethylsilylethynyl-Gruppe am Phenylring befindet, keine Rolle zu spielen, da sowohl das *ortho*- (*rac*-**65**) als auch das *meta*-Regioisomer (*rac*-**68**) einen nahezu identischen pIC_{50} -Wert an mGAT2 aufweisen.

Die von den Estern *rac*-**69** und *rac*-**70** abgeleiteten freien Säuren *rac*-**164** und *rac*-**165** zeigen ein ähnliches inhibitorisches Profil: In den Uptake-Assays an mGAT1–4 konnten sie nur mGAT1 leicht inhibieren ($pIC_{50} = 4.5$ – 4.7), im Bindungsexperiment an mGAT1 wurden allerdings mit pK_i -Werten von etwas über 5 passable Werte für Grundkörper erreicht (Tab. 30, Eintrag 3 und 6).

Das als Nebenprodukt bei der Synthese von *rac*-**69** entstandene, zwei Benzolringe enthaltene *rac*-**71** wurde ebenfalls an den murinen GABA-Transportern getestet ($pK_i/pIC_{50} < 4.00$, Tab. 30, Eintrag 7). Zusätzlich wurde auch die TMS-entschützte freie Aminosäure von *rac*-**71** hergestellt und getestet. Die Verbindung *rac*-**166**, die im Vergleich zu *rac*-**164** bzw. *rac*-**165** eine zusätzliche Ethynylphenyl-Einheit enthält, besitzt nochmal eine um eine halbe Zehnerpotenz gesteigerte Affinität zu bzw. Aktivität an mGAT1 ($pK_i = 5.56$ bzw. $pIC_{50} = 5.10$). Für *rac*-**166** ist zudem eine leicht gesteigerte inhibitorische Aktivität an mGAT3 und mGAT4 zu beobachten ($pIC_{50} = 4.05$ bzw. 4.48 , Tab. 30, Eintrag 8).

Die in Tab. 30 abgebildeten freien Aminosäuren *rac*-**164**–*rac*-**166** zeigen eine passable Affinität zu mGAT1 ($pK_i > 5$). Grund hierfür dürfte eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit zum potenten und mGAT1-selektiven Inhibitor (*R*)-**14** sein (Tab. 3, Seite 16).

Die in Tab. 28 und Tab. 29 (s.o.) aufgelisteten Verbindungen, denen ein aromatisches System in der Seitenkette fehlt, besitzen hingegen erwartungsgemäß keine nennenswerte Affinität zum GABA-Transportprotein mGAT1 ($pK_i < 5$).

5.3 Testergebnisse der Zielverbindungen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der biologischen Testung der Zielverbindungen der allgemeinen Strukturen *rac*-**28** (Kapitel 5.3.1), *rac*-**29** (Kapitel 5.3.3) und *rac*-**30** (Kapitel 5.3.2) an den GABA-Transportern mGAT1–4 zusammengefasst (vgl. Zielsetzung, Abb. 9, Seite 21).

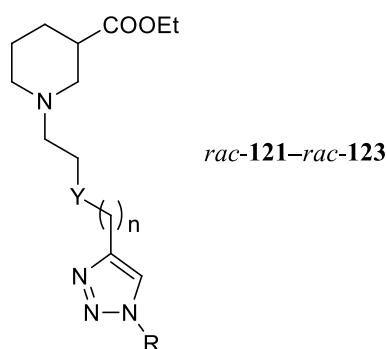
Der Vollständigkeit halber wurden die entsprechenden Nipecotinsäureethylester-Vorstufen ebenfalls an den murinen GABA-Transportern getestet. Die Ergebnisse sind in den jeweiligen Kapiteln mitaufgeführt und werden – sofern relevant – zusammen mit denen der freien Aminosäuren diskutiert.

5.3.1 Nipecotinsäurederivate mit Triazol-4-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette

Ein Teil meiner Arbeit war die Synthese und biologische Testung von Nipecotinsäurederivaten mit Triazol-4-ylalkyl- bzw. Triazol-4-ylalkoxyalkyl-Seitenkette der allgemeinen Struktur *rac*-**28**.

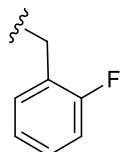
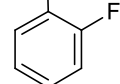
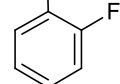
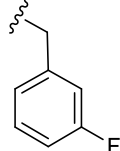
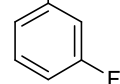
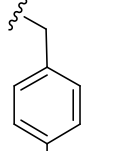
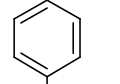
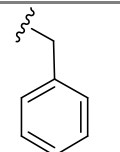
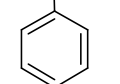
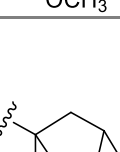
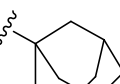

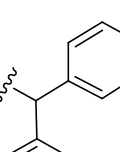
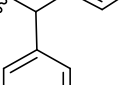
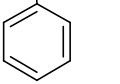
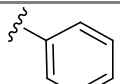
Von Interesse auf der Suche nach potentiellen GABA-Uptake-Inhibitoren war v.a. der Einfluss der Substituenten (R) an *N*-1 des Triazolrings in Zusammenhang mit Art und Länge des Spacers. Im Rahmen ihrer Doktorarbeit synthetisierte E. Schaffert bereits einige Derivate von *rac*-**28** mit C1- bis C3-Spacern. Ergänzend dazu wurden von mir zwei weitere Verbindungen hergestellt (Tab. 33, Seite 127). Das Hauptaugenmerk meiner Arbeit lag allerdings auf den längerkettigen Derivaten, von denen in Tab. 31 zunächst die Ergebnisse der biologischen Prüfung der Ethylester-Vorstufen *rac*-**121**–*rac*-**123** zusammengefasst sind.

Tab. 31 Testergebnisse der Nipecotinsäureethylester *rac*-**121**–*rac*-**123**.



Ein- trag	Nr.	Y	n	R	p <i>K</i> _i (± SEM) ^a	pIC ₅₀ (± SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b				
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> - 121a	CH ₂	1		97%	84%	65%	88%	73%	
2	<i>rac</i> - 122a	O	1		97%	84%	73%	>100%	94%	
3	<i>rac</i> - 123a ^c	O	2		84%	84%	59%	80%	91%	

Tab. 31 (Fortsetzung)

Eintrag	Nr.	Y	n	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
4	<i>rac</i> -121b	CH ₂	1		94%	86%	71%	80%	89%	
5	<i>rac</i> -122b	O	1		83%	89%	73%	76%	76%	
6	<i>rac</i> -123b	O	2		n.b. ^d	87%	82%	81%	82%	
7	<i>rac</i> -121c ^e	CH ₂	1		90%	97%	81%	83%	67%	
8	<i>rac</i> -123c ^c	O	2		91%	88%	58%	79%	84%	
9	<i>rac</i> -121d ^e	CH ₂	1		93%	83%	94%	93%	90%	
10	<i>rac</i> -123d ^c	O	2		88%	74%	67%	72%	85%	
11	<i>rac</i> -121e ^e	CH ₂	1		92%	100%	85%	88%	83%	
12	<i>rac</i> -123e	O	2		>100%	94%	92%	81%	87%	
13	<i>rac</i> -121f	CH ₂	1		83%	65%	76%	73%	78%	
14	<i>rac</i> -122f	O	1		89%	75%	56%	76%	78%	
15	<i>rac</i> -123f ^c	O	2		83%	79%	55%	76%	70%	
16	<i>rac</i> -121g	CH ₂	1		72%	63%	62%	48%	56%	
17	<i>rac</i> -122g	O	1		99%	69%	69%	84%	58%	
18	<i>rac</i> -123g	O	2		91%	69%	61%	82%	63%	
19	<i>rac</i> -121m ^e	CH ₂	1		98%	87%	84%	70%	89%	

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

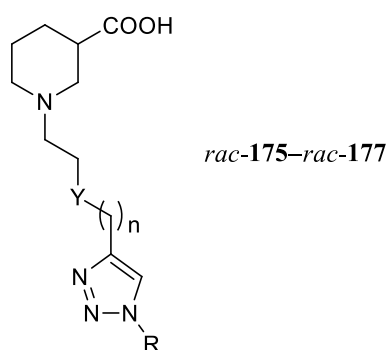
^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Robert Lang hergestellt. ^d n.b. = nicht bestimmt.

^e Im Rahmen der Bachelorarbeit von Michaela Prothiwa hergestellt.

Die in Tab. 31 (s.o.) aufgeführten Verbindungen *rac-121–rac-123* zeigen – wie für Ester der Nipecotinsäure zu erwarten – keine nennenswerte inhibitorische Aktivität an mGAT1–mGAT4. Der verbleibende Uptake bei einer Konzentration von 100 μM liegt in der Regel deutlich über 50%. Gleiches gilt für die Bindungsaffinität zu mGAT1. Lediglich für die Verbindung *rac-121g*, die einen Benzhydrylrest am Triazol trägt, wurde im Uptake-Assay an mGAT3 ein Restuptake von 48% (bei $c = 100 \mu\text{M}$) bestimmt, was in etwa einem pIC_{50} -Wert von 4 entspricht (Tab. 31, Eintrag 16).


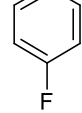

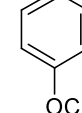
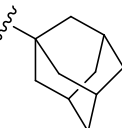
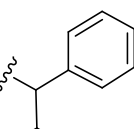
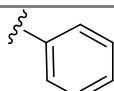

Leider konnten auch die durch Hydrolyse der Ester *rac-121–rac-123* erhaltenen freien Aminosäuren, die eigentlichen Zielverbindungen *rac-175–rac-177*, den GABA-Uptake der Transporter mGAT1–4 praktisch nicht inhibieren (Tab. 32). Einen pIC_{50} -Wert von ≥ 4 erreichte als einzige Verbindung *rac-175f* an mGAT3 ($\text{pIC}_{50} = 4.05$, Tab. 32, Eintrag 13).

Tab. 32 Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate *rac-175–rac-177*.



Eintrag	Nr.	Y	n	R	pK_i ($\pm \text{SEM}$) ^a	pIC_{50} ($\pm \text{SEM}$) bzw. Restuptake (100 μM) ^b			
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac-175a</i> ^c	CH_2	1		82%	91%	86%	83%	85%
2	<i>rac-176a</i>	O	1		74%	85%	84%	85%	100%
3	<i>rac-177a</i> ^d	O	2		69%	75%	67%	86%	100%
4	<i>rac-175b</i>	CH_2	1		71%	90%	85%	68%	88%
5	<i>rac-176b</i>	O	1		72%	77%	85%	>100%	96%
6	<i>rac-177b</i>	O	2		59%	75%	73%	77%	92%
7	<i>rac-175c</i> ^{c,e}	CH_2	1		75%	76%	>100%	81%	93%
8	<i>rac-177c</i> ^d	O	2		71%	64%	89%	>100%	97%

Tab. 32 (Fortsetzung)

Eintrag	Nr.	Y	n	R	p <i>K</i> _i (± SEM) ^a	pIC ₅₀ (± SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b				
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
9	<i>rac</i> - 175d ^{c,e}	CH ₂	1		79%	91%	>100%	84%	79%	
10	<i>rac</i> - 177d ^d	O	2		74%	88%	81%	63%	86%	
11	<i>rac</i> - 175e ^{c,e}	CH ₂	1		81%	84%	>100%	77%	74%	
12	<i>rac</i> - 177e	O	2		70%	86%	81%	77%	>100%	
13	<i>rac</i> - 175f	CH ₂	1		4.04	53%	86%	4.05	69%	
14	<i>rac</i> - 176f	O	1		63%	61%	72%	82%	89%	
15	<i>rac</i> - 177f ^d	O	2		4.37	60%	82%	86%	96%	
16	<i>rac</i> - 175g	CH ₂	1		4.52	62%	76%	57%	78%	
17	<i>rac</i> - 176g ^c	O	1		4.78	3.99	92%	85%	92%	
18	<i>rac</i> - 177g ^c	O	2		4.43	71%	78%	93%	92%	
19	<i>rac</i> - 175m ^{c,e}	CH ₂	1		62%	63%	95%	80%	91%	
20	<i>rac</i> - 175n	CH ₂	1		84%	67%	71%	87%	88%	

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (13) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^c Als Hydrochloride getestet. ^d Im Rahmen der Bachelorarbeit von Robert Lang hergestellt.

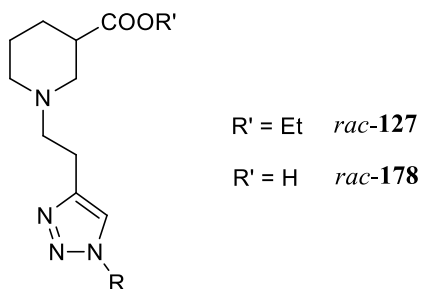
^e Im Rahmen der Bachelorarbeit von Michaela Prothiwa hergestellt.

Ein leichter Trend ist bezüglich der Affinität zum Transporter mGAT1 erkennbar: Die in *1-Position* des Triazols unsubstituierten (*rac*-175n) bzw. mit Phenyl- (*rac*-175m) oder verschiedenen Benzylresten (*rac*-175a–e, *rac*-176a–b und *rac*-177a–e) substituierten Nipicotinsäurederivate besitzen nur geringe Affinität zu mGAT1 (Tab. 32, Eintrag 1–12, 19 und 20). Erst die größeren, lipophileren Reste wie Adamantyl (*rac*-175f–177f) oder v.a. Benzhydryl (*rac*-175g–177g) können die Affinität zu mGAT1 so erhöhen, dass pK_i -Werte > 4 erreicht werden (Tab. 32, Eintrag 13–18). Der Spacer hat hier – wenn überhaupt – nur geringen Einfluss auf die Affinität zu mGAT1.

Exemplarisch wurden von mir auch die beiden Triazole, die über *C-4* und eine Ethylen-Brücke mit dem Stickstoff der Nipecotinsäure verbunden sind, *rac-178i* und *rac-178l* aus den entsprechenden Estern *rac-127i* und *rac-127l* hergestellt.

In Tab. 33 sind die Ergebnisse der biologischen Prüfung der freien Säuren zusammen mit ihren Ester-Vorstufen zusammen aufgeführt.

Tab. 33 Testergebnisse der kettenkürzeren Esterderivate *rac-127* und der entsprechenden freien Säuren *rac-178*.



Ein- trag	Nr.	R'	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
				mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac-127i</i>	Et		78%	99%	46%	60%	50%	
2	<i>rac-178i</i>	H		4.47	4.14	97%	>100%	81%	
3	<i>rac-127l</i>	Et		89%	69%	67%	58%	56%	
4	<i>rac-178l</i>	H		58%	81%	76%	91%	88%	

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [^3H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

Die Nipecotinsäurederivate *rac-127l* und *rac-178l*, die an *N-1* des Triazols einen Biphenylrest tragen, besitzen nur geringe inhibitorische Aktivität an mGAT1–4 und Affinität zu mGAT1 (Tab. 33, Eintrag 3–4). Der Nipecotinsäureethylester *rac-127i*, der an *N-1* des Triazols mit einem 3,3-Diphenylpropyl-Rest substituiert ist, zeigt mit pIC_{50} -Werten um 4 eine gewisse Aktivität an mGAT2–4 (Restuptake (100 μM) = 46%–60%, Tab. 33, Eintrag 1). Für die entsprechende freie Säure *rac-178i* konnte eine leichte Affinität zu bzw. Inhibition von mGAT1 gefunden werden ($pK_i = 4.47$, $pIC_{50} = 4.14$, Tab. 33, Eintrag 2).

Das Konzept, das Triazol als Teil des Spacers zwischen Nipecotinsäure-Grundstruktur und aromatischem Rest zu integrieren, wurde aufgrund der in Tab. 33 zu sehenden Testergebnisse nicht weiter verfolgt.

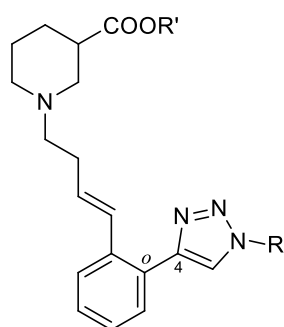
5.3.2 Nipecotinsäurederivate mit Triazolylphenylbutenyl-Seitenkette

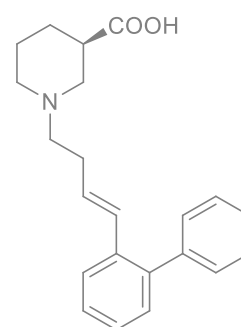
Wie in der Zielsetzung angegeben sollten in Anlehnung an den bei uns im Arbeitskreis entwickelten mGAT1-selektiven Inhibitor (*R*)-**14** (pIC_{50} (mGAT1) = 6.79, Tab. 3, Seite 16) ebenfalls Nipecotinsäurederivate mit Phenylbutenyl-Seitenkette der allgemeinen Struktur *rac*-**30** hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz an mGAT1–4 untersucht werden.

Über den in *rac*-**30** vorhandenen Triazolring ist es möglich, verschiedene weitere Reste (R) in die Moleküle zu integrieren. Es sollte geklärt werden, inwieweit die Wechselwirkung der potentiellen GABA-Uptake-Inhibitoren mit dem Target-Protein durch solche Reste beeinflusst werden kann. Ferner war von Interesse, ob die Verknüpfung des Triazols über die *ortho*- (*rac*-**179**; Tab. 34) oder die *meta*-Position (*rac*-**180**; Tab. 35) mit dem Phenylrest in der Seitenkette bevorzugt ist.

In unten stehender Tab. 34 sind die Ergebnisse der biologischen Prüfung der Nipecotinsäuren *rac*-**179** ($R' = \text{H}$), bei denen die Triazoleinheit über *C*-4 in *ortho*-Position an die Phenylbutenyl-Seitenkette gebunden ist, zusammen mit denen der Ester-Vorstufen *rac*-**124** ($R' = \text{Et}$) aufgelistet. Ziel war es, herauszufinden, wie sich die Einführung des relativ polaren Triazolrings an dieser Stelle der Moleküle auf die inhibitorische Potenz an mGAT1–4 auswirkt und ob durch die Reste R an *N*-1 des Triazols die Potenz möglicherweise noch gesteigert werden kann.

Die an *N*-1 des Triazols mit diversen Benzylresten (*rac*-**179a–e**), einem Adamantylrest (*rac*-**179f**) oder Phenylrest (*rac*-**179m**) substituierten Nipecotinsäurederivate zeigen keinerlei nennenswerte inhibitorische Aktivität an mGAT2–4 und nur eine schwache Affinität zu bzw. Aktivität an mGAT1 ($\text{pK}_i/\text{pIC}_{50} \sim 4.0\text{--}4.8$, Tab. 34, Eintrag 2, 4, 6, 8, 10, 12 und 24). Für die entsprechenden Esterderivate *rac*-**124a–f** und *rac*-**124m** konnte hingegen keine nennenswerte Aktivität an mGAT1 festgestellt werden, dafür aber eine schwache, meist unselektive Inhibition des GABA-Uptakes an mGAT2–4 mit pIC_{50} -Werten von knapp unter 4 bis hin zu 4.7 (Tab. 34, Eintrag 1, 3, 5, 7, 9, 11 und 23). Dieses Phänomen wurde in ähnlicher Weise bereits für die ebenfalls getesteten Grundkörper mit Ethinylphenylbutenyl-Seitenkette beobachtet (Tab. 30, Seite 121).

Tab. 34 Testergebnisse der Ethylester *rac*-124 und der entsprechenden freien Säuren *rac*-179.

 R' = Et *rac*-124

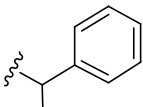

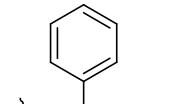
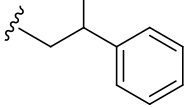
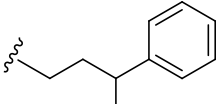
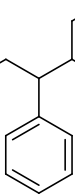
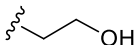
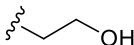
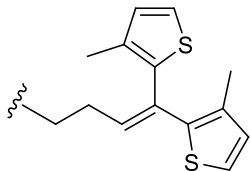
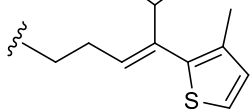
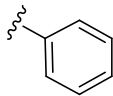
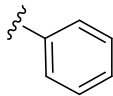

 R' = H *rac*-179


(R)-14

 mGAT1:
pIC₅₀ = 6.79

Eintrag	Nr.	R' =	R =	p <i>K</i> _i (± SEM) ^a	pIC ₅₀ (± SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b				
				mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> -124a	Et		79%	72%	67%	56%	52%	
2	<i>rac</i> -179a	H		4.71	4.40	88%	89%	76%	
3	<i>rac</i> -124b	Et		67%	3.98	57%	4.51	49%	
4	<i>rac</i> -179b	H		4.59	4.08	80%	81%	80%	
5	<i>rac</i> -124c	Et		65%	4.21	55%	4.23	4.27	
6	<i>rac</i> -179c	H		4.51	4.35	76%	85%	75%	
7	<i>rac</i> -124d	Et		66%	4.19	4.74	4.44	4.55	
8	<i>rac</i> -179d	H		4.60	4.40	72%	77%	82%	
9	<i>rac</i> -124e	Et		68%	4.07	51%	4.25	4.51	
10	<i>rac</i> -179e	H		4.67	52%	81%	85%	82%	
11	<i>rac</i> -124f	Et		55%	4.32	4.63	4.50	4.65	
12	<i>rac</i> -179f	H		4.57	4.24	66%	77%	80%	

Tab. 34 (Fortsetzung)

Eintrag	Nr.	R' =	R =	p <i>K</i> _i (± SEM) ^a	pIC ₅₀ (± SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b				
				mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
13	<i>rac</i> -124g	Et		80%	4.34	5.07 (± 0.11)	5.06 (± 0.06)	5.15 (± 0.08)	
14	<i>rac</i> -179g	H		5.96 (± 0.10)	5.06 (± 0.07)	66%	62%	60%	
15	<i>rac</i> -124h	Et		79%	51%	4.59	4.87 (± 0.04)	4.87	
16	<i>rac</i> -179h	H		5.45 (± 0.07)	4.84	4.37	4.04	4.42	
17	<i>rac</i> -124i	Et		79%	58%	4.98 (± 0.06)	5.33 (± 0.11)	60%	
18	<i>rac</i> -179i	H		6.00 (± 0.06)	5.65 (± 0.10)	4.32 (± 0.10)	4.49 (± 0.03)	4.40 (± 0.08)	
19	<i>rac</i> -124j	Et		90%	71%	88%	89%	77%	
20	<i>rac</i> -179j	H		59%	47%	87%	>100%	94%	
21	<i>rac</i> -124k	Et		71%	71%	51%	4.83 (± 0.10)	66%	
22	<i>rac</i> -179k	H		5.80 (± 0.02)	5.63 (± 0.09)	4.71 (± 0.10)	4.84 (± 0.04)	4.86 (± 0.08)	
23	<i>rac</i> -124m	Et		65%	4.33	56%	4.38	4.27	
24	<i>rac</i> -179m	H		4.80	4.34	85%	65%	91%	
25	<i>rac</i> -179n	H		5.23 (± 0.07)	4.56	64%	71%	100%	

^a Ist der p*K*_i < 4, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei c = 100 μM Testsubstanz angegeben.

^b Ist der pIC₅₀ < 4 od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei c = 100 μM Testsubstanz angegeben.

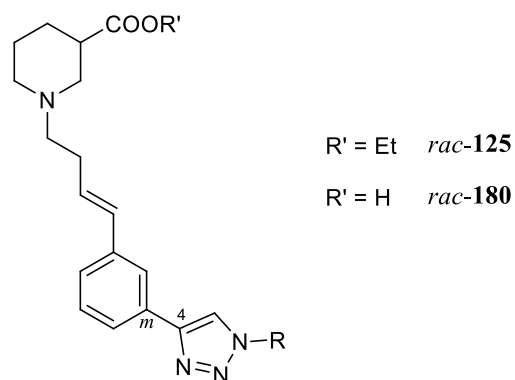
Gesteigert werden konnte die Aktivität an den GABA-Transportern durch die Einführung von größeren aromatischen Resten. Die freien Säuren (R' = H) mit Diphenylalkylresten *rac*-179g–i zeigen eine ganz gute Affinität zu bzw. Aktivität an mGAT1. Die nominal besten Werte erzielte *rac*-179i mit einem Diphenylpropyl-Substituent (p*K*_i = 6.00 und pIC₅₀ = 5.65, Tab. 34, Eintrag 18), gefolgt

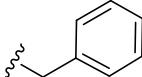
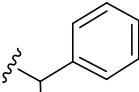


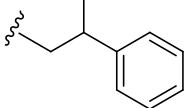
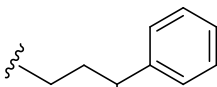

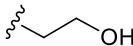
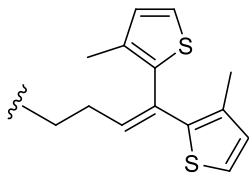

von *rac*-**179g** mit einem Diphenylmethylrest ($pK_i = 5.96$ und $pIC_{50} = 5.06$, Tab. 34, Eintrag 14) und dem etwas weniger aktiven *rac*-**179h** mit einem Diphenylethylrest ($pK_i = 5.45$ und $pIC_{50} = 4.84$, Tab. 34, Eintrag 16). Die Verbindung *rac*-**179k**, die den aus Tiagabin [(*R*)-**7**] bekannten 4,4-Bis(3-methylthiophen-2-yl)but-3-enyl-Rest trägt, zeigt ähnliche Werte für mGAT1 ($pK_i = 5.80$ und $pIC_{50} = 5.63$), allerdings ist hier eine nicht unerhebliche Aktivität an mGAT2–4 ($pIC_{50} \sim 4.8$) zu sehen (Tab. 34, Eintrag 22). Die entsprechenden Ester-Vorstufen *rac*-**124g–i** und *rac*-**124k** besitzen keine nennenswerte Aktivität an mGAT1. Die Verbindung *rac*-**124g** mit einem Diphenylmethylrest inhibiert annähernd gleichermaßen und damit unselektiv den GABA-Uptake an mGAT2–4 ($pIC_{50} \sim 5.1$, Tab. 34, Eintrag 13), für das Homologe *rac*-**124h** fällt die Inhibition von mGAT2–4 etwas schwächer aus ($pIC_{50} = 4.6–4.9$, Tab. 34, Eintrag 15). Sehr gute Werte in dieser Reihe erreichte abermals das Triazolderivat mit einem Diphenylpropyl-Substituent, *rac*-**124i**, allerdings nur für mGAT2 ($pIC_{50} = 4.98$) und mGAT3 ($pIC_{50} = 5.33$), da für mGAT4 bei einer Konzentration von 100 μ M ein Restuptake von 60% gemessen wurde und folglich der pIC_{50} -Wert an diesem GAT-Subtyp unter 4 liegen sollte (Tab. 34, Eintrag 17). Der Ester *rac*-**124k** zeigt nur am GABA-Transporter 3 eine mäßige inhibitorische Aktivität ($pIC_{50} = 4.83$), nicht jedoch an den anderen GAT-Subtypen (Tab. 34, Eintrag 21).

Vor dem Hintergrund, dass es für die GABA-Transporter vom Subtyp 2, 3 und 4 kaum potente Inhibitoren gibt (vgl. Kapitel 2.2), konnten mit den Ester *rac*-**124g** und *rac*-**124i** mit pIC_{50} -Werten über 5 relativ gute Ergebnisse erzielt werden, allerdings ist es durchaus möglich, dass die Inhibition der Transporter nicht durch spezifische, sondern durch eher unspezifische Wechselwirkungen mit dem Target-Protein bedingt ist.

Auf der anderen Seite führt ein kleiner, polarer Rest an *N*-1 des Triazols, wie z.B. die von mir gewählte Hydroxyethyleinheit, zum nahezu kompletten Verlust der inhibitorischen Potenz an mGAT1–4 – sowohl bei der freien Säure *rac*-**179j** als auch beim entsprechenden Ester *rac*-**124j** (Tab. 34, Eintrag 19–20).

Das an *N*-1 des Triazols unsubstituierte *rac*-**179n** ($R = H$), das durch säurekatalysierte Abspaltung der Benzhydrylgruppe und gleichzeitiger Hydrolyse der Esterfunktion aus *rac*-**124g** gewonnen wurde (Kapitel 4.3.2), besitzt keine nennenswerte inhibitorische Potenz an mGAT1–4 und mit einem pK_i von 5.23 eine moderate Affinität an mGAT1 (Tab. 34, Eintrag 25). Es wird jedoch deutlich, dass ein formaler Austausch des distalen Benzolrings in der Leitstruktur (*R*)-**14** (s.o.) durch einen Triazolring (*rac*-**179n**) die Aktivität an mGAT1 um ca. zwei Zehnerpotenzen erniedrigt. Der verhältnismäßig polare Triazolring wird in der lipophilen Bindungstasche des Target-Proteins^[77] offensichtlich nicht toleriert. Die Einführung der größeren, lipophileren Diphenylalkylreste wie in *rac*-**179g–i** konnte die Aktivität an mGAT1 wieder etwas steigern, doch erreichen auch diese Verbindungen nicht die inhibitorische Potenz von (*R*)-**14**.

Tab. 35 Testergebnisse der Ethylesterderivate *rac*-**125** und der entsprechenden freien Säuren *rac*-**180**.

Ein- trag	Nr.	R' =	R =	p <i>K</i> _i (± SEM) ^a	pIC ₅₀ (± SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b				
				mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> - 125a	Et		66%	4.18	4.58 (± 0.08)	4.81	4.55 (± 0.13)	
2	<i>rac</i> - 180a	H		4.91	4.49	62%	64%	83%	
3	<i>rac</i> - 125g	Et		95%	67%	5.09 (± 0.07)	5.64 (± 0.04)	5.38 (± 0.09)	
4	<i>rac</i> - 180g	H		5.62 (± 0.05)	5.45 (± 0.01)	56%	4.72	4.44	
5	<i>rac</i> - 125h	Et		86%	63%	64%	5.45 (± 0.09)	4.48	
6	<i>rac</i> - 180h	H		5.73 (± 0.13)	5.18 (± 0.05)	3.93	4.49	4.39	
7	<i>rac</i> - 125i	Et		61%	59%	58%	48%	79%	
8	<i>rac</i> - 180i	H		6.07 (± 0.14)	5.31 (± 0.05)	4.56	4.70	4.39	
9	<i>rac</i> - 125j	Et		80%	73%	89%	91%	80%	
10	<i>rac</i> - 180j	H		67%	72%	87%	>100%	96%	
11	<i>rac</i> - 125k	Et		74%	79%	4.70 (± 0.08)	70%	68%	
12	<i>rac</i> - 180k	H		5.56 (± 0.04)	5.32 (± 0.09)	4.32 (± 0.10)	5.03 (± 0.02)	5.10 (± 0.04)	
13	<i>rac</i> - 180n	H		4.57	4.18	82%	100%	69%	

^a Ist der p*K*_i < 4, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei c = 100 μM Testsubstanz angegeben.^b Ist der pIC₅₀ < 4 od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei c = 100 μM Testsubstanz angegeben.

In Tab. 35 sind die Testergebnisse der freien Nipecotinsäuren ($R' = H$) *rac*-**180**, bei denen die Triazoleinheit über *C*-4 an die *meta*-Position des Phenyl-Substituenten der Phenylbutenyl-Seitenkette gebunden ist, zusammen mit den entsprechenden Estern *rac*-**125** ($R' = Et$) aufgeführt. Verglichen mit den regioisomeren Verbindungen *rac*-**179** bzw. *rac*-**124** (*ortho*-Position, Tab. 34) waren in diesem Fall nur die Moleküle mit den vielversprechendsten Resten dargestellt worden.

Der kleine, polare Hydroxyethylrest wird von den GABA-Transportern nicht toleriert – sowohl die freie Säure *rac*-**180j** als auch der entsprechende Ester *rac*-**125j** können den GABA-Uptake durch mGAT1–4 praktisch nicht inhibieren (verbleibender Uptake bei $c = 100 \mu M > 50\%$, Tab. 35, Eintrag 9–10).

Für die Verbindungen mit Benzyl-Substituent zeichnet sich die bereits von den Regioisomeren bekannte Tendenz ab, dass die Carbonsäure *rac*-**180a** mGAT1 ($pK_i = 4.91$ und $pIC_{50} = 4.49$) und der entsprechende Ester *rac*-**125a** unselektiv mGAT2–4 ($pIC_{50} = 4.6$ – 4.8 , Tab. 35, Eintrag 1–2) adressiert.

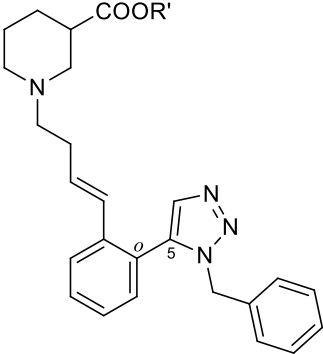
Durch die Einführung der großen, lipophilen Reste in der Reihe der Diphenylalkyl-substituierten Triazole konnte die inhibitorische Potenz auch in diesem Fall gesteigert werden. Die freien Säuren ($R' = H$) *rac*-**180g–i** inhibieren den Uptake an mGAT1 nahezu gleichermaßen stark ($pIC_{50} = 5.2$ – 5.5 , Tab. 35, Eintrag 4, 6 und 8). Auch die pK_i -Werte für mGAT1 liegen relativ nahe zusammen. Den höchsten Wert in dieser Serie erreicht das Derivat mit einem Diphenylpropyl-Substituenten *rac*-**180i** ($pK_i = 6.07$, Tab. 35, Eintrag 8). Betrachtet man die Esterderivate mit Diphenylalkyl-Substituenten *rac*-**125g–i**, so wird deutlich, dass von den Verbindungen praktisch keine Affinität zu bzw. Aktivität an mGAT1 mehr ausgeht, wenn keine freie Carbonsäurefunktion im Molekül vorliegt ($pK_i/pIC_{50} < 4$, Tab. 35, Eintrag 3, 5 und 7). Hingegen zeigt die Verbindung *rac*-**125g** mit einem Diphenylmethylrest gute, aber unselektive inhibitorische Potenz an mGAT2–4 ($pIC_{50} > 5$, Tab. 35, Eintrag 3). Im Vergleich zum Regioisomer *rac*-**124g** (Tab. 35, Eintrag 14), das ebenfalls mGAT2–4 mit $pIC_{50} \sim 5$ blockiert, stieg für *rac*-**125g** die inhibitorische Aktivität v.a. an mGAT3 und erzielte mit $pIC_{50} = 5.64$ einen der insgesamt höchsten Werte für diesen Transporter-Subtyp. Einen etwas niedrigeren Wert ($pIC_{50} = 5.45$) an mGAT3 erreicht die homologe Verbindung *rac*-**125h** mit Diphenylethylrest, allerdings mit einer interessanten Selektivität für diesen Subtyp. Die inhibitorische Aktivität von *rac*-**125h** an mGAT3 ist um ca. eine Zehnerpotenz gegenüber mGAT4 ($pIC_{50} = 4.48$) und grob geschätzt um eineinhalb Zehnerpotenzen gegenüber mGAT1–2 (Restuptake ($100 \mu M$) $> 50\%$) erhöht (Tab. 35, Eintrag 5). Der einen Diphenylpropylrest tragende Nipecotinsäureester *rac*-**125i** zeigt überraschenderweise keinerlei nennenswerte inhibitorische Aktivität an allen GAT-Subtypen (Tab. 35, Eintrag 7). Das Regioisomer *rac*-**124i** mit demselben Rest hingegen blockierte mGAT2 und mGAT3 mit pIC_{50} -Werten von ungefähr 5 (Tab. 35, Eintrag 18).

Das Nipicotinsäurederivat *rac*-**180k** mit dem aus Tiagabin bekannten Rest blockiert unselektiv den Uptake an allen GABA-Transporter-Subtypen mit pIC_{50} -Werten von etwas über 5 für mGAT1, mGAT3 und mGAT4 sowie einem etwas niedrigeren Wert für mGAT2 ($pIC_{50} = 4.32$). Die Affinität zu mGAT1 erreicht mit einem pK_i -Wert von 5.56 einen ganz passablen Wert (Tab. 35, Eintrag 12). Vermutlich überwiegen hier – bedingt durch den großen und unpolaren 4,4-Bis(3-methylthiophen-2-yl)but-3-enyl-Substituent – eher die unspezifischen Wechselwirkungen mit den Zielproteinen. Für das entsprechende Esterderivat *rac*-**125k** konnte nur für den Transporter-Subtyp mGAT2 ein $pIC_{50} > 4$ gemessen werden ($pIC_{50} = 4.70$, Tab. 35, Eintrag 11).

Für das an *N*-1 des Triazols keinen Rest (R = H) tragende *rac*-**180n** konnte keine Inhibition von mGAT1–4 gemessen werden. Die Affinität zu mGAT1 ($pK_i = 4.57$, Tab. 35, Eintrag 13) ist im Vergleich zum Regioisomer *rac*-**179n** ($pK_i = 5.23$, Tab. 34, Eintrag 13) auch deutlich erniedrigt.

Wie die oben beschriebenen 1,4-disubstituierten Triazolderivate wurden auch die zwei von mir ergänzend durch RuAAC hergestellten 1,5-disubstituierte Triazole auf ihre biologische Aktivität an mGAT1–mGAT4 untersucht (Tab. 36).

Tab. 36 Testergebnisse der Ethylester *rac*-**143a** und *rac*-**144a** sowie ihrer freien Säuren *rac*-**181a** und *rac*-**182a**.



ortho:

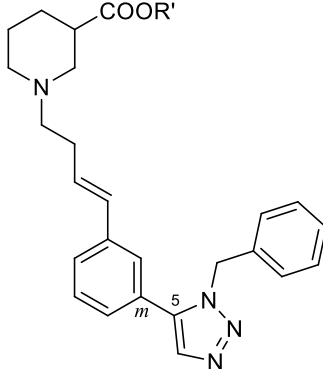
R' = Et *rac*-**143a**

R' = H *rac*-**181a**

meta:

rac-**144a**

rac-**182a**



Ein- trag	Nr.	R' =	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
			mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 143a	Et	67%	67%	4.50 (\pm 0.11)	4.38	4.47
2	<i>rac</i> - 181a	H	5.40 (\pm 0.07)	5.34 (\pm 0.10)	88%	80%	81%
3	<i>rac</i> - 144a	Et	52%	52%	4.35	4.48	4.13
4	<i>rac</i> - 182a	H	4.70	4.57	78%	87%	76%

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [3 H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

In Tab. 36 (s.o.) sind die Ergebnisse der biologischen Testung der Nipecotinsäurederivate, bei denen die 1-Benzyltriazoleinheit über C-5 des Triazols entweder in *ortho*-(*rac*-**181a**) oder in *meta*-Position (*rac*-**182a**) mit dem Phenylrest der Seitenkette und damit der Nipecotinsäure-Grundstruktur verknüpft ist, aufgelistet. Vergleicht man die beiden Regioisomere miteinander, so zeigt das „*ortho*-Isomer“ *rac*-**181a** eine höhere Affinität ($pK_i = 5.40$) zu und Aktivität ($pIC_{50} = 5.34$) an mGAT1 als das „*meta*-Isomer“ *rac*-**182a** ($pK_i = 4.70$ und $pIC_{50} = 4.57$). Beide Verbindungen können den Uptake an mGAT2–4 bei einer Konzentration von 100 μ M nicht in nennenswertem Ausmaß blockieren (Restuptake > 50%, Tab. 36, Eintrag 2 und 4). Für die ebenfalls getesteten Ester-Vorstufen *rac*-**143a** und *rac*-**144a** verhält es sich genau anders herum: Die Affinität zu und Aktivität an mGAT1 ist vernachlässigbar gering, dafür konnte eine schwache, jedoch unselektive Inhibition des [3 H]GABA-Uptakes an mGAT2–mGAT4 ($pIC_{50} = 4.1$ – 4.5) festgestellt werden (Tab. 36, Eintrag 1 und 3).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Triazole *rac*-**179** bzw. *rac*-**124** (Tab. 34), die über die *ortho*-Position mit dem Benzolring des Nipecotinsäure-Grundkörpers verbunden sind, ein relativ ähnliches inhibitorisches Profil zeigen wie die über die *meta*-Position verknüpften Regioisomere *rac*-**180** bzw. *rac*-**125** (Tab. 35) und die biologische Aktivität primär durch die Reste R beeinflusst wird. Da die räumliche Orientierung des Triazolrings in der Seitenkette nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint, liegt die Vermutung nahe, dass die inhibitorische Potenz für die Verbindungen mit großen, hydrophoben Resten eher durch unspezifische Wechselwirkungen mit den GAT-Proteinen bedingt ist.

5.3.3 Nipecotinsäurederivate mit Triazol-1-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette

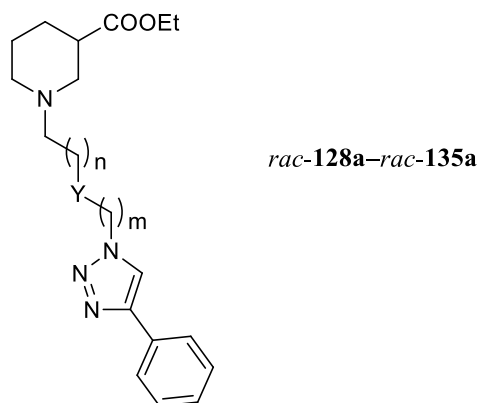
Der Schwerpunkt meiner Arbeit lag auf der Synthese von Nipecotinsäurederivaten mit Triazol-1-ylalkyl-Seitenkette, wobei in die Seitenkette z.T. ein Sauerstoffatom ($Y = O$) in verschiedenen Positionen eingebaut war (vgl. Synthese der Grundkörper, Kapitel 4.1.2, Seite 38).

Die Testergebnisse der aus den Grundkörpern mit Azidfunktion durch Kupfer-katalysierte Cycloaddition (CuAAC) mit diversen Acetylderivaten synthetisierten 1,4-disubstituierten Triazole werden in Kapitel 5.3.3.1 diskutiert. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung der unter Ruthenium-Katalyse hergestellten 1,5-disubstituierten bzw. 1,4,5-trisubstituierten Triazole sind in den Kapiteln 5.3.3.2 bzw. 5.3.3.3 zusammengefasst.

5.3.3.1 1,4-Disubstituierte Triazolderivate

In einer ersten Testreihe sollte der Einfluss des Spacers auf die biologische Aktivität an den vier murinen GABA-Transportern untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde die homologe Reihe an Nipecotinsäurederivaten *rac*-**128a**–*rac*-**135a**, die alle eine endständige 4-Phenyltriazoleinheit in der Seitenkette aufweisen und sich nur durch die Art ($Y = CH_2$ oder O) und Länge (2–6 Atome) des Linkers unterscheiden, an mGAT1–4 hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz getestet (Tab. 37).

Tab. 37 Testergebnisse der Nipecotinsäureethylester mit 4-Phenyltriazol-Partialstruktur *rac*-**128a**–*rac*-**135a**.



Eintrag	Nr.	m	n	Y	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> - 128a	0	0	CH ₂	100%	70%	88%	4.14	4.39	
2	<i>rac</i> - 129a	0	1	CH ₂	>100%	93%	95%	79%	84%	
3	<i>rac</i> - 130a	1	1	CH ₂	87%	>100%	81%	86%	77%	
4	<i>rac</i> - 131a	1	2	CH ₂	77%	68%	54%	73%	86%	

Tab. 37 Fortsetzung

Ein- trag	Nr.	m	n	Y	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
5	<i>rac</i> -132a	1	2	O	92%	88%	89%	67%	84%	
6	<i>rac</i> -133a ^c	1	3	CH ₂	76%	66%	74%	54%	75%	
7	<i>rac</i> -134a	1	3	O	79%	72%	65%	75%	87%	
8	<i>rac</i> -135a	2	2	O	92%	87%	90%	96%	79%	

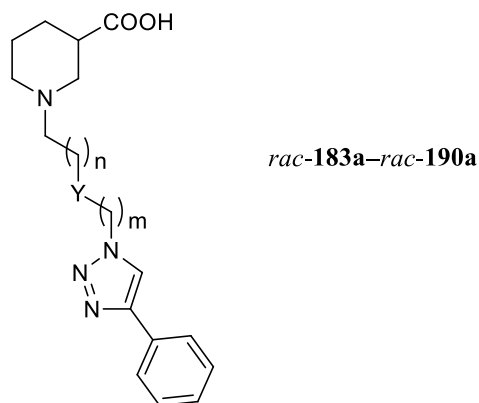
^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (13) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Die Ethylester *rac*-129a–*rac*-135a in Tab. 37 (s.o.) zeigen praktisch keine Affinität zu mGAT1 und inhibitorische Aktivität an mGAT1–4, lediglich für *rac*-128a wurden in den Uptake-Assays pIC_{50} -Werte von etwas über 4 an mGAT3 und 4 erhalten (Tab. 37, Eintrag 1).

Die Testergebnisse der durch Hydrolyse der Esterfunktion von *rac*-129a–*rac*-135a erhaltenen freien Carbonsäuren *rac*-183a–*rac*-190a sind in Tab. 38 zusammengefasst.

Tab. 38 Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate mit 4-Phenyltriazol-Partialstruktur *rac*-183a–*rac*-190a.

Ein- trag	Nr.	m	n	Y	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 183a	0	0	CH ₂	51%	4.16	83%	91%	90%
2	<i>rac</i> - 184a	0	1	CH ₂	77%	72%	83%	>100%	78%
3	<i>rac</i> - 185a	1	1	CH ₂	4.42	4.35	78%	70%	89%

Tab. 38 Fortsetzung

Eintrag	Nr.	m	n	Y	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
4	<i>rac</i> - 186a	1	2	CH ₂	4.54	4.69	84%	5.00 (\pm 0.09)	61%
5	<i>rac</i> - 187a	1	2	O	3.66	62%	82%	93%	86%
6	<i>rac</i> - 188a ^c	1	3	CH ₂	4.42	4.19	84%	4.60	85%
7	<i>rac</i> - 189a	1	3	O	4.36	4.68	80%	66%	88%
8	<i>rac</i> - 190a	2	2	O	48%	4.24	92%	4.14	90%

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

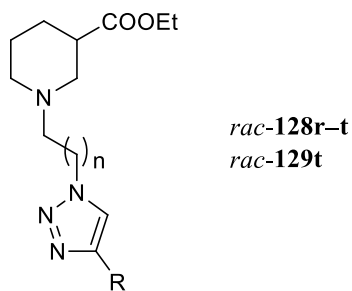
^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

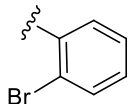
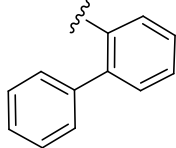
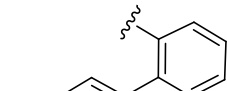
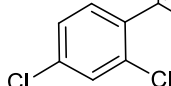
^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Von den freien Nipecotinsäuren mit 4-Phenyltriazol-1-yl-Partialstruktur zeigen *rac*-**184a** und *rac*-**187a** keine nennenswerten Effekte an den murinen GABA-Transportern (Tab. 38, Eintrag 2 und 5), die übrigen Verbindungen aber schwache Effekte an mGAT1 ($pK_i \sim 4$ bzw. $pIC_{50} = 4.2$ – 4.7 , Tab. 38, Eintrag 1, 3–4 und 6–8). Ein Trend abhängig von Art und Länge des Spacer lässt sich nicht erkennen. Die Verbindungen *rac*-**186a** ($pIC_{50} = 5.00$), *rac*-**188a** ($pIC_{50} = 4.60$) und *rac*-**190a** ($pIC_{50} = 4.14$) fallen zudem durch ihre Inhibition des Uptakes von mGAT3 auf (Tab. 38, Eintrag 4, 6 und 8). Der für *rac*-**186a** ermittelte Wert von $pIC_{50} = 5.00$ ist zwar nicht sonderlich hoch, doch erreichen die für diesen Subtyp bekannten potenten Inhibitoren auch nicht viel höhere Werte (vgl. Kapitel 2.2).

Von den oben beschriebenen Nipecotinsäurederivaten *rac*-**128a** und *rac*-**129a** mit C2- bzw. C3-Spacer wurden zusätzlich die analogen Verbindungen *rac*-**128r–t** und *rac*-**129t** der biologischen Prüfung an den GABA-Transportern unterzogen.

Das in 4-Position des Triazolrings einen 2-Bromphenylrest tragende *rac*-**128r** zeigt keine nennenswerte inhibitorische Aktivität an mGAT1–4 (Restuptake (100 μ M) > 50%, Tab. 39, Eintrag 1). Die Biphenyl-substituierten Triazolderivate *rac*-**128s–t** und *rac*-**129t** blockieren den GABA-Uptake von mGAT2–4 mit pIC_{50} -Werten von 4.1–4.7. Dabei scheint der Dichlorbiphenylrest im Vergleich zum unsubstituierten Biphenylrest die inhibitorische Aktivität leicht zu steigern, doch ist aufgrund der niedrigen Werte und fehlenden Fehlergrenzen keine sichere Aussage möglich (Tab. 39, Eintrag 2–4). Die Chlor-substituierten Biphenyle *rac*-**128t** und *rac*-**129t** zeigen auch leichte Aktivität an und Affinität zu mGAT1 (Tab. 39, Eintrag 3–4).

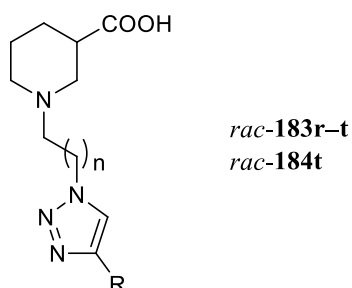
Tab. 39 Testergebnisse der Nipicotinsäureethylesterderivate mit kurzem Spacer *rac*-**128r–t** und *rac*-**129t**.



Eintrag	Nr.	n	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
				mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> - 128r	1		66%	55%	92%	68%	51%	
2	<i>rac</i> - 128s	1		89%	65%	4.16	4.32	4.14	
3	<i>rac</i> - 128t	1		58%	4.38	4.65	4.62	4.12	
4	<i>rac</i> - 129t	2		4.26	54%	4.70	4.36	4.30	

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

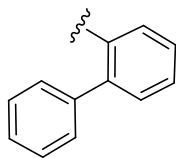
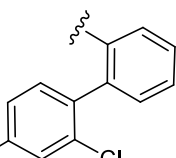
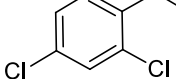
^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [^3H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

Des Weiteren wurden die aus den oben stehenden Estern *rac*-**128r–t** und *rac*-**129t** durch Verseifung erhaltenen freien Aminosäuren *rac*-**183r–t** und *rac*-**184t** hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität an den murinen GABA-Transportern charakterisiert (Tab. 40).

Tab. 40 Testergebnisse der Nipicotinsäurederivate mit kurzem Spacer *rac*-**183r–t** und *rac*-**184t**.


Eintrag	Nr.	n	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
				mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> - 183r	1		4.17	50%	90%	>100%	>100%	

Tab. 40 Fortsetzung

Ein- trag	Nr.	n	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
				mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
2	<i>rac</i> - 183s	1		52%	71%	74%	73%	96%	
3	<i>rac</i> - 183t	1		4.90 (\pm 0.09)	4.16	59%	68%	70%	
4	<i>rac</i> - 184t	2		4.18 (\pm 0.02)	4.03	56%	57%	55%	

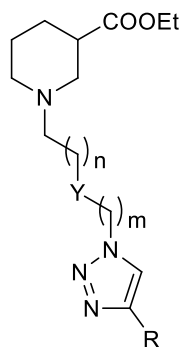
^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

Die in Tab. 40 aufgeführten freien Säuren *rac*-**183s–t** und *rac*-**184t** zeigen im Vergleich zu den Ester-Vorstufen (Tab. 39) geringere Aktivitäten an mGAT2–4, dafür aber eine leicht gesteigerte Affinität zu bzw. Aktivität an mGAT1 ($pK_i/pIC_{50} \sim 4$, Tab. 40, Eintrag 1–4). In dieser Reihe besitzt *rac*-**183t** mit einem pK_i von 4.90 die höchste Affinität zu mGAT1 (Tab. 40, Eintrag 3), was für diesen GAT-Subtyp dennoch vergleichsweise gering ist.

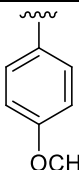
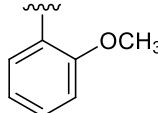
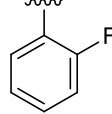
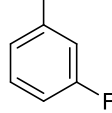
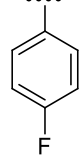

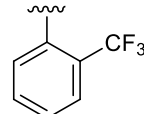
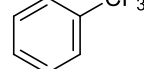
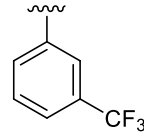
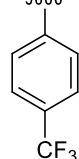
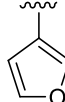
Eine groß angelegte Testreihe an mGAT1–4 wurde ausgehend von den Nipicotinsäureethylestern *rac*-**132–rac**-**135** (Tab. 41) bzw. ihrer freien Säuren *rac*-**187–rac**-**190** (Tab. 42) durchgeführt. Die Verbindungen sind in *Position 4* des Triazols mit diversen Resten R substituiert und über *N-1* des Triazols und einen 5–6 Atome langen Linker mit dem Nipicotinsäure-Grundkörper verbunden.

Der Vollständigkeit halber wurden auch hier die Ester-Vorstufen, d.h. *rac*-**132–rac**-**135** auf ihre biologische Aktivität an den GATs untersucht (s.u., Tab. 41). Erwartungsgemäß konnten sie den [³H]GABA-Uptake durch mGAT1–4 nicht in nennenswertem Umfang inhibieren (Restuptake bei $c = 100 \mu$ M meist deutlich über 50%). Für die Substanzen mit Naphthylrest, *rac*-**132g–rac**-**135g**, lagen die Werte an mGAT1–4 Großteils um 50% bzw. bei einem $pIC_{50} \sim 4.0$ (Tab. 41, Eintrag 7–10). Etwas bessere Resultate lieferten die einen 3,4-Dichlorphenylrest tragenden Verbindungen *rac*-**132i**, *rac*-**134i** und *rac*-**135i** mit pIC_{50} -Werten von 4.2 bis 4.7 an mGAT1–4 – nur der für *rac*-**135i** an mGAT1 gefundene Wert lag unter 4 (Tab. 41, Eintrag 12–14). Die einzige Verbindung, für die an mGAT1 ein $pK_i > 4$ ermittelt werden konnte, war *rac*-**134i** (Tab. 41, Eintrag 13).

Tab. 41 Testung der Nipicotinsäureethylesterderivate mit längerem Spacer *rac*-132–*rac*-135.

rac-132–*rac*-135

Ein- trag	Nr.	n	m	Y	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
						mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> -132b	1	2	O		95%	>100%	64%	83%	92%
2	<i>rac</i> -132c	1	2	O		93%	74%	71%	86%	94%
3	<i>rac</i> -133c ^c	1	3	CH ₂		78%	93%	95%	88%	81%
4	<i>rac</i> -132d	1	2	O		100%	88%	68%	98%	98%
5	<i>rac</i> -132e	1	2	O		92%	83%	61%	85%	81%
6	<i>rac</i> -132f	1	2	O		84%	68%	73%	90%	88%
7	<i>rac</i> -132g	1	2	O		79%	56%	52%	66%	89%
8	<i>rac</i> -133g ^c	1	3	CH ₂		51%	52%	49%	4.15	4.08
9	<i>rac</i> -134g	1	3	O		66%	54%	56%	52%	67%
10	<i>rac</i> -135g	2	2	O		80%	73%	71%	75%	69%
11	<i>rac</i> -132h	1	2	O		100%	60%	32%	54%	75%
12	<i>rac</i> -132i	1	2	O		85%	4.30	4.53	4.50	4.31
13	<i>rac</i> -134i	1	3	O		4.14	4.39	4.72	4.18	4.60
14	<i>rac</i> -135i	2	2	O		79%	72%	4.70	4.20	4.26

Tab. 41 Fortsetzung

Eintrag	Nr.	n	m	Y	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
						mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
15	<i>rac</i> -132j	1	2	O		98%	78%	64%	77%	89%	
16	<i>rac</i> -132k	1	2	O		95%	89%	56%	59%	87%	
17	<i>rac</i> -132l	1	2	O		89%	87%	72%	82%	97%	
18	<i>rac</i> -132m	1	2	O		>100%	83%	80%	74%	93%	
19	<i>rac</i> -132n	1	2	O		>100%	89%	72%	73%	88%	
20	<i>rac</i> -134n	1	3	O		95%	86%	69%	59%	81%	
21	<i>rac</i> -132o	1	2	O		>100%	93%	84%	80%	89%	
22	<i>rac</i> -134o	1	3	O		92%	89%	93%	67%	78%	
23	<i>rac</i> -133p ^c	1	3	CH ₂		68%	67%	55%	4.32	60%	
24	<i>rac</i> -134q	1	3	O		67%	70%	53%	4.58	4.22	
25	<i>rac</i> -132u	1	2	O		90%	82%	71%	4.22	76%	

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

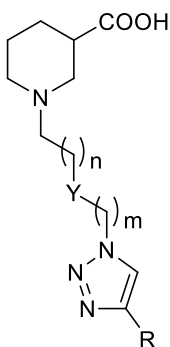
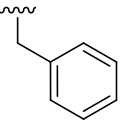


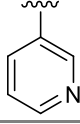
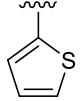
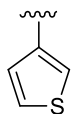
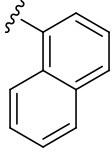
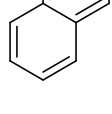
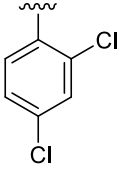
^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

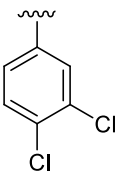
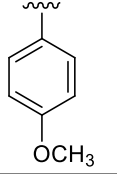
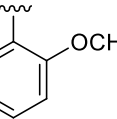
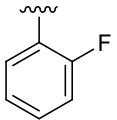
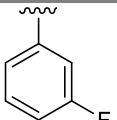
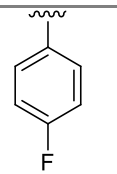
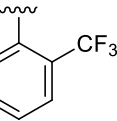
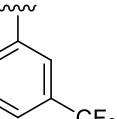
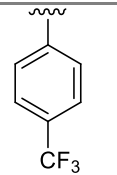
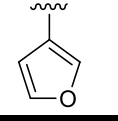
Für die durch Spaltung der Esterfunktion von *rac*-132–*rac*-135 (s.o.) erhaltenen freien Carbonsäuren *rac*-187–*rac*-190 war eine höhere inhibitorische Potenz im Vergleich zu den Ester-Vorstufen zu erwarten.

Die Testergebnisse für diese Verbindungen, *rac*-187–*rac*-190, sind in Tab. 42 zusammengefasst.

Tab. 42 Testergebnisse der Nipicotinsäurederivate mit längerem Spacer *rac*-187–*rac*-190.

<div>  <div> <i>rac</i>-187–<i>rac</i>-190 </div> </div>						pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
Eintrag	Nr.	n	m	Y	R		mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> -187b	1	2	O		69%	64%	93%	>100%	>100%	
2	<i>rac</i> -187c	1	2	O		62%	65%	79%	65%	84%	
3	<i>rac</i> -188c ^c	1	3	CH ₂		50%	58%	80%	69%	90%	
4	<i>rac</i> -187d	1	2	O		75%	79%	86%	81%	93%	
5	<i>rac</i> -187e	1	2	O		52%	52%	74%	83%	83%	
6	<i>rac</i> -187f	1	2	O		52%	4.09	80%	78%	97%	
7	<i>rac</i> -187g	1	2	O		4.79	4.81	68%	81%	91%	
8	<i>rac</i> -188g ^c	1	3	CH ₂		4.95 (\pm 0.07)	4.89	67%	4.49	63%	
8	<i>rac</i> -189g	1	3	O		5.35 (\pm 0.09)	5.44 (\pm 0.04)	77%	71%	52%	
10	<i>rac</i> -190g	2	2	O		4.91 (\pm 0.03)	4.97 (\pm 0.06)	87%	88%	83%	
11	<i>rac</i> -187h	1	2	O		5.04 (\pm 0.04)	4.62	67%	75%	83%	

Tab. 42 Fortsetzung

Eintrag	Nr.	n	m	Y	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
						mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
12	<i>rac</i> -187i	1	2	O		5.29 (\pm 0.04)	5.39 (\pm 0.09)	76%	60%	60%
13	<i>rac</i> -189i	1	3	O		6.23 (\pm 0.05)	6.07 (\pm 0.02)	66%	4.66	4.71
14	<i>rac</i> -190i	2	2	O		5.17 (\pm 0.05)	5.06 (\pm 0.08)	82%	4.25	80%
15	<i>rac</i> -187j	1	2	O		4.13 (\pm 0.11)	57%	72%	69%	93%
16	<i>rac</i> -187k	1	2	O		60%	69%	82%	78%	99%
17	<i>rac</i> -187l	1	2	O		55%	52%	76%	76%	98%
18	<i>rac</i> -187m	1	2	O		4.42	4.70	72%	77%	92%
19	<i>rac</i> -187n	1	2	H		61%	66%	79%	63%	89%
20	<i>rac</i> -189n	1	3	O		4.81	4.68	92%	4.00	75%
21	<i>rac</i> -187o	1	2	O		4.03	60%	86%	87%	99%
22	<i>rac</i> -189o	1	3	O		5.01 (\pm 0.08)	4.85	79%	83%	90%
23	<i>rac</i> -188p ^c	1	3	CH ₂		5.36 (\pm 0.10)	5.24 (\pm 0.03)	73%	4.06	58%
24	<i>rac</i> -189q	1	3	O		5.64 (\pm 0.10)	5.60 (\pm 0.03)	64%	4.18	4.07
25	<i>rac</i> -187u	1	2	O		4.15	52%	90%	56%	89%

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Die Analyse der in Tab. 42 (s.o.) aufgeführten Testergebnisse der in *4-Position* der Triazoleinheit mit verschiedenen – meist aromatischen – Resten (R) substituierten Nipecotinsäurederivate *rac*-**187**–*rac*-**190** zeigt, dass die freien Carbonsäuren – im Vergleich zu den Estern – eine deutlich gesteigerte Aktivität am GABA-Transporter mGAT1 besitzen, die Aktivität an den anderen Subtypen mGAT2–mGAT4 hingegen meist vernachlässigbar ist.

Betrachtet man die eingeführten Reste (R), so können die Derivate mit Benzyl- (*rac*-**187b**), Cyclopropyl- (*rac*-**187c** und *rac*-**188c**) oder Heteroaryl-Substituent (*rac*-**187d–f** und *rac*-**187u**) den GABA-Uptakes von mGAT1–4 kaum inhibieren (Tab. 42, Eintrag 1–6 und 25). Ein ähnliches Bild ergab sich für die Methoxyphenyl- (*rac*-**187j–k**) und Fluorphenyl-substituierten Derivate (*rac*-**187l–n** und *rac*-**189n**), wobei hier immerhin pIC₅₀-Werte von bis zu 4.70 für mGAT1 erhalten wurden (Tab. 42, Eintrag 15–20). Etwas gesteigert werden konnte die Aktivität an mGAT1 durch Einführung von Trifluormethylphenylresten (pIC₅₀ = 4.85–5.60), wobei die CF₃-Gruppe in *para*-Position im Vergleich zur *ortho*-Position bevorzugt zu sein scheint (Tab. 42, Eintrag 22–24).

Die mit einem Naphthylrest substituierten Triazole *rac*-**187g**–*rac*-**190g** zeigen ebenfalls eine moderate Inhibition des GABA-Transporters 1. Den höchsten pIC₅₀-Wert in dieser Reihe hat *rac*-**189g** mit 5.44, der ca. eine halbe Zehnerpotenz über den anderen an mGAT1 gemessenen Werten liegt (Tab. 42, Eintrag 7–10).

Das beste Ergebnis für die Inhibition von mGAT1 erhielt ich für die einen Dichlorphenylrest tragenden Triazolderivate. Vergleicht man die Regioisomere *rac*-**187h** (pIC₅₀ = 4.62) und *rac*-**187i** (pIC₅₀ = 5.39), so wird klar, dass der 3,4-Dichlorphenyl- dem 2,4-Dichlorphenyl-Substituenten deutlich überlegen ist (Tab. 42, Eintrag 11 und 12). Ich synthetisierte folglich auch die homologen Derivate zu *rac*-**187i**, bei denen die Seitenkette um eine CH₂-Gruppe verlängert ist. Die beiden Verbindungen *rac*-**189i** und *rac*-**190i** unterscheiden sich durch die Position des Sauerstoff-Atoms im Spacer und interessanterweise auch deutlich in ihrer inhibitorischen Potenz. So erreicht *rac*-**189i** mit einem guten pIC₅₀-Wert von 6.07 einen um eine Zehnerpotenz höheren Wert als *rac*-**190i** (pIC₅₀ = 5.06, Tab. 42, Eintrag 13 und 14). Es lässt sich folglich sagen, dass die Position des Sauerstoffs in der Seitenkette, die Spacerlänge sowie das Substitutionsmuster im aromatischen Rest einen großen Einfluss auf die inhibitorische Aktivität (an mGAT1) haben. Die Verbindung *rac*-**189i** blockiert außerdem leicht den Uptake von mGAT3 und mGAT4 (pIC₅₀ ~ 4.7).

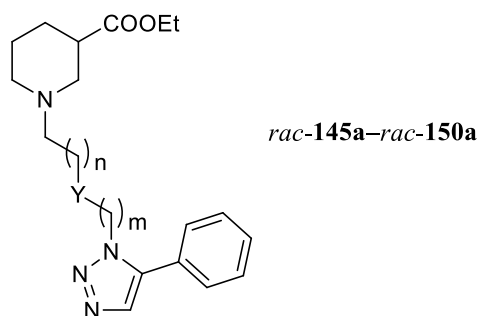
Die mittels Bindungs-Assay bestimmten Affinitäten zu mGAT1 korrelieren sehr gut mit den im Uptake-Assay erhaltenen Werten. Für die in dieser Serie potenteste Verbindung *rac*-**189i** (pIC₅₀ = 6.07) wurde beispielsweise ein pK_i-Wert von 6.23 bestimmt (Tab. 42, Eintrag 13).

5.3.3.2 1,5-Disubstituierte Triazolderivate

Analog zu den im vorherigen Kapitel diskutierten 1,4-disubstituierten Triazolen wurden die für eine erste Testreihe durch RuAAC hergestellten Nipecotinsäurederivate mit einer endständigen 5-Phenyltriazolrest im Spacer, *rac*-**145a**–*rac*-**150a**, auf ihre biologischen Aktivitäten an mGAT1–mGAT4 untersucht, um so den Einfluss der Spacerlänge und –beschaffenheit analysieren zu können.

Für ein vollständiges Bild wurden auch die Ethylester-Vorstufen, *rac*-**145a**–*rac*-**150a**, in die Untersuchungen miteingeschlossen, konnten aber erwartungsgemäß den GABA-Uptake nicht in nennenswertem Ausmaß blockieren bzw. NO-711 (**13**) im Bindungsexperiment von der Bindungsstelle an mGAT1 verdrängen ($pK_i/pIC_{50} < 4$, Tab. 43).

Tab. 43 Testergebnisse der Nipecotinsäureethylester mit 5-Phenyltriazol-Partialstruktur *rac*-**145a**–*rac*-**150a**.



Ein- trag	Nr.	m	n	Y	pK_i (\pm SEM) ^a mGAT1	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
						mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 145a	1	1	CH ₂	90%	99%	82%	78%	77%
2	<i>rac</i> - 146a	1	2	CH ₂	76%	68%	51%	71%	68%
3	<i>rac</i> - 147a	1	2	O	86%	94%	91%	80%	89%
4	<i>rac</i> - 148a ^c	1	3	CH ₂	74%	66%	64%	83%	72%
5	<i>rac</i> - 149a	1	3	O	92%	65%	79%	89%	87%
6	<i>rac</i> - 150a	2	2	O	100%	91%	72%	93%	95%

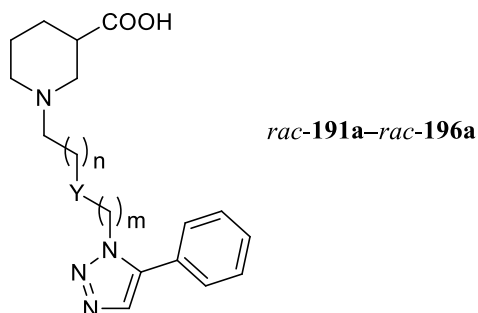
^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Die biologischen Effekte an mGAT1–4 der durch Verseifung der Ester *rac*-**145a**–*rac*-**150a** dargestellten freien Aminosäuren *rac*-**191a**–*rac*-**196a** sind in Tab. 44 zusammengefasst.

Tab. 44 Testergebnisse der freien Nipecotinsäuren mit 5-Phenyltriazol-Partialstruktur *rac*-**191a**–*rac*-**196a**.



Ein- trag	Nr.	n	m	Y	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
					mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 191a	1	1	CH ₂	89%	>100%	96%	>100%	82%
2	<i>rac</i> - 192a	1	2	CH ₂	52%	80%	86%	4.26 (\pm 0.02)	79%
3	<i>rac</i> - 193a	1	2	O	4.67 (\pm 0.02)	4.48 (\pm 0.08)	3.13 (\pm 0.03)	5.26 (\pm 0.07)	4.11 (\pm 0.04)
4	<i>rac</i> - 194a ^c	1	3	CH ₂	64%	74%	71%	4.58 (\pm 0.08)	70%
5	<i>rac</i> - 195a	1	3	O	51%	76%	91%	70%	>100%
6	<i>rac</i> - 196a	2	2	O	74%	70%	83%	4.17	95%

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

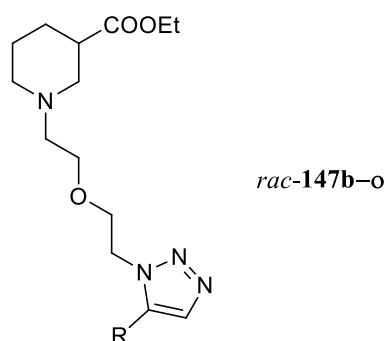
Aus der Reihe der oben stehenden Verbindungen *rac*-**191a**–*rac*-**196a**, bei denen die Nipecotinsäureeinheit über verschiedene Linker mit dem 5-Phenyltriazol-1-ylrest verknüpft ist, entpuppte sich *rac*-**193a** als potenter und selektiver mGAT3-Inhibitor ($pIC_{50} = 5.26$, Tab. 44, Eintrag 3). Die Verbindung *rac*-**193a** ist ca. um eine Zehnerpotenz aktiver an mGAT3 als an mGAT1 ($pIC_{50} = 4.48$) bzw. mGAT4 ($pIC_{50} = 4.11$). Gegenüber dem Transporter-Subtyp mGAT2 ($pIC_{50} = 3.13$) ist die inhibitorische Aktivität sogar um ca. zwei Zehnerpotenzen erhöht. Die Affinität zu mGAT1 ist für diesen Subtyp mit einem pK_i -Wert von 4.67 relativ gering (Tab. 44, Eintrag 3). Die restlichen Verbindungen zeigen keine nennenswerte inhibitorische Aktivität an mGAT1–4.

Die Identifizierung von *rac*-**193a** ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass es bisher kaum potente Inhibitoren für mGAT3 gibt und v.a. keine subtypenselektiven Verbindungen (bei pIC_{50} -Werten > 5 wird meist der Transporter mGAT4 in einer ähnlichen Größenordnung inhibiert – vgl. Kapitel 2.2.3, Seite 18) bekannt sind, ein erfreuliches Ergebnis.

Vor diesem Hintergrund hatte ich eine größere Serie diverser Analoga von *rac*-**193a** synthetisiert, um zu klären, inwieweit sich der Austausch des Phenylrests in *Position 5* der Triazoleinheit durch andere Reste (R) auf die inhibitorische Aktivität an und Subtypenselektivität für mGAT3 auswirkt.

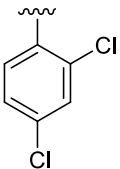
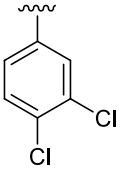
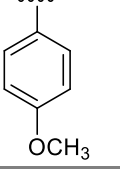
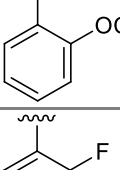
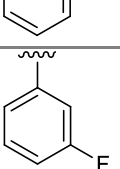
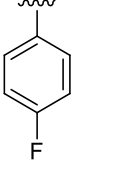
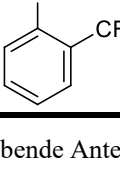
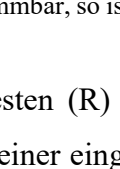
Der Vollständigkeit halber wurden die Ethylester-Zwischenstufen *rac*-**147b–o** ebenfalls der biologischen Prüfung unterzogen (Tab. 45).

Tab. 45 Testergebnisse der Nipicotinsäureethylester *rac*-**147b–o** mit verschiedenen Resten (R) am Triazolring.



Eintrag	Nr.	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b				
			mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> - 147b		95%	91%	83%	92%	82%	
2	<i>rac</i> - 147c		63%	86%	89%	91%	78%	
3	<i>rac</i> - 147d		97%	89%	84%	76%	94%	
4	<i>rac</i> - 147e		87%	90%	62%	83%	81%	
5	<i>rac</i> - 147f		93%	89%	68%	93%	97%	
6	<i>rac</i> - 147g		91%	87%	52%	76%	91%	

Tab. 45 Fortsetzung

Eintrag	Nr.	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
			mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
7	<i>rac</i> -147h		94%	60%	50%	67%	82%	
8	<i>rac</i> -147i		88%	73%	58%	4.32	77%	
9	<i>rac</i> -147j		92%	91%	81%	82%	84%	
10	<i>rac</i> -147k		99%	87%	60%	73%	77%	
11	<i>rac</i> -147l		89%	84%	67%	70%	87%	
12	<i>rac</i> -147m		98%	86%	67%	82%	71%	
13	<i>rac</i> -147n		>100%	100%	72%	73%	92%	
14	<i>rac</i> -147o		99%	94%	77%	79%	86%	

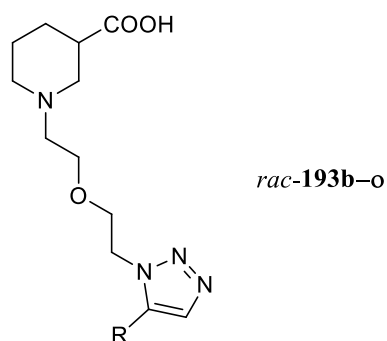
^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [3 H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

Die mit verschiedenen Resten (R) substituierten Nipicotinsäureethylesterderivate *rac*-147b–o in Tab. 45 (s.o.) konnten bei einer eingesetzten Konzentration von 100μ M den Uptake an mGAT1–4 so gut wie nicht blockieren (Restuptake meist deutlich $> 50\%$). Einzige Ausnahme ist die einen 3,4-Dichlorphenyl-Substituenten tragende Verbindung *rac*-147i mit einem pIC_{50} -Wert von 4.32 an mGAT3 (Tab. 45, Eintrag 8). Auch im Bindungsexperiment für mGAT1 waren die Substanzen *rac*-147b–o bei einer Konzentration von 100μ M weitestgehend inaktiv.

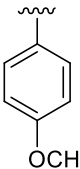
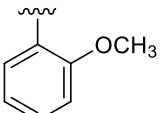
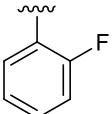
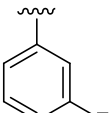
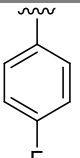
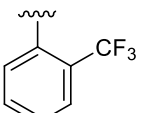
Die Ergebnisse der biologischen Prüfung an den Transportern mGAT1–4 der durch Hydrolyse der Ester-Vorstufen *rac*-**147b–o** dargestellten freien Säuren *rac*-**193b–o** sind in Tab. 46 abgebildet.

Tab. 46 Testergebnisse der freien Nipecotinsäuren *rac*-**193b–o** mit verschiedenen Resten (R) am Triazolring.



Ein- trag	Nr.	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
			mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 193b		50%	50%	97%	72%	91%
2	<i>rac</i> - 193c		4.37	4.62	64%	69%	52%
3	<i>rac</i> - 193d		64%	66%	84%	62%	77%
4	<i>rac</i> - 193e		4.76	4.64 (\pm 0.09)	66%	4.82 (\pm 0.07)	60%
5	<i>rac</i> - 193f		4.66 (\pm 0.06)	4.49 (\pm 0.02)	76%	5.18 (\pm 0.20)	52%
6	<i>rac</i> - 193g		4.92	4.60	63%	84%	99%
7	<i>rac</i> - 193h		4.43	4.24	73%	87%	91%
8	<i>rac</i> - 193i		51%	4.01	84%	62%	97%

Tab. 46 Fortsetzung

Eintrag	Nr.	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
			mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
9	<i>rac</i> - 193j		77%	83%	78%	98%	90%
10	<i>rac</i> - 193k		4.44	3.99	83%	84%	90%
11	<i>rac</i> - 193l		4.21	4.09 (\pm 0.07)	71%	4.73 (\pm 0.07)	79%
12	<i>rac</i> - 193m		4.64	4.62 (\pm 0.10)	70%	4.99 (\pm 0.04)	60%
13	<i>rac</i> - 193n		4.35	49%	73%	4.95 (\pm 0.01)	64%
14	<i>rac</i> - 193o		4.34	66%	94%	83%	100%

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [3 H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

In Tab. 46 (s.o.) sind die biologischen Aktivitäten an mGAT1–4 der Verbindungen *rac*-**193b–o** zusammengefasst. Die Analoga des mGAT3-selektiven Inhibitors *rac*-**193a** ($pIC_{50} = 5.26$, Tab. 44, Seite 147), der einen Phenylrest in *Position 5* des Triazolrings trägt, *rac*-**193b–o**, unterscheiden sich von *rac*-**193a** lediglich durch den Rest R an C-5 der Triazoleinheit.

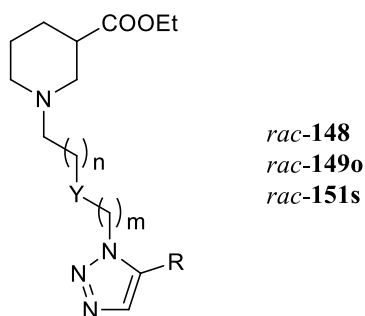
Innerhalb dieser Serie konnten nur die Triazolderivate mit Thiophen- (*rac*-**193e–f**) bzw. Fluorphenyl-Rest (*rac*-**193l–n**) den GABA-Uptake an mGAT3 mit pIC_{50} -Werten von ~ 5 annähernd so gut wie *rac*-**193a** inhibieren, alle anderen Substanzen waren an diesem Transporter-Subtyp weitestgehend unwirksam (Restuptake bei $c = 100 \mu$ M $> 50\%$). Generell zeigen alle in Tab. 46 aufgeführten Verbindungen *rac*-**193b–o** keine nennenswerte inhibitorische Aktivität an mGAT2 und mGAT4 (verbleibender Uptake an [3 H]GABA bei $c = 100 \mu$ M $> 50\%$). Die pIC_{50} -Werte für mGAT1 erreichen maximal einen Wert von ~ 4.6 und sind daher für diesen Subtyp uninteressant. Die im Bindungsexperiment bestimmten Affinitäten zu mGAT1 korrelieren sehr gut mit den pIC_{50} -Werten für mGAT1 und sind ebenfalls als unwichtig einzustufen.

Betrachtet man die einen Thiophenrest tragenden Verbindungen *rac*-**193e** und *rac*-**193f** hinsichtlich ihrer inhibitorischen Potenz an mGAT3 genauer, so zeigt das über C-3 des Thiophenrings mit der Triazoleinheit verknüpfte *rac*-**193f** einen etwas höheren pIC₅₀-Wert von 5.18 an mGAT3 als das regioisomere Thiophen-2-yl-substituierte Triazolderivat *rac*-**193e** (pIC₅₀ = 4.82) (Tab. 46, Eintrag 4–5). Die relative Position des Schwefel-Atoms im Rest scheint also eine Rolle für die Interaktion mit dem Target-Protein mGAT3 zu spielen, doch ist eine aussagekräftige Bewertung aufgrund der breiten Fehlergrenzen schwierig. Ähnlich verhält es sich bezüglich der Subtypenselektivität *rac*-**193f**: Gegenüber mGAT2 und mGAT4 (Restuptake (100 µM) > 50%) kann man eine gewisse Selektivität erkennen, gegenüber dem Transporter mGAT1 (pIC₅₀ = 4.49) maximal von einer Tendenz sprechen (Tab. 46, Eintrag 5).

In der Reihe der Fluorphenyl-substituierten Triazole *rac*-**193l–n** ergibt sich für das *ortho*-Fluorphenylderivat *rac*-**193l** eine etwas erniedrigte inhibitorische Potenz an mGAT3 (pIC₅₀ = 4.73) im Vergleich zu den *meta*- bzw. *para*-Fluorphenylderivaten *rac*-**193m** und *rac*-**193n** (pIC₅₀ = 4.99 bzw. 4.95) (Tab. 46, Eintrag 11–13). Die beste Subtypenselektivität für mGAT3 wird nominal mit dem *para*-Fluorphenylrest (*rac*-**193n**) erzielt: Bei einer Konzentration von 100 µM wurde für mGAT1 ein verbleibender Uptake von 49%, für mGAT2 von 73% und für mGAT4 von 64% bestimmt (Tab. 46, Eintrag 13). Geht man davon aus, dass der pIC₅₀-Wert für mGAT1 ungefähr bei 4 und für mGAT2 und mGAT4 sogar etwas unter 4 liegt, ergibt sich eine ca. 10fache Selektivität für mGAT3. Aufgrund der fehlenden pIC₅₀-Werte mit entsprechenden Standardfehlergrenzen sind diese Aussagen jedoch mit Vorbehalt zu betrachten.

Leider konnte die für *rac*-**193a** gefundene inhibitorische Potenz an und Subtypenselektivität für mGAT3 durch formellen Austausch des Phenylsubstituenten durch andere Reste nicht gesteigert werden. Es konnten allerdings einige Analoga wie *rac*-**193f** und *rac*-**193n** identifiziert werden, die ein ähnliches inhibitorisches Profil aufweisen.

Wie die oben beschriebenen Verbindungen wurden auch die durch RuAAC hergestellten 1,5-disubstituierten Triazole, die über unterschiedlich lange Linker mit der Nipicotinsäureeinheit verknüpft sind, auf ihre biologische Aktivität an den vier murinen GABA-Transportern untersucht. Die entsprechenden Ergebnisse der Ethylesterderivate sind in Tab. 47 (Seite 153) zu finden, die der freien Carbonsäuren in Tab. 48 (Seite 154).

Tab. 47 Testergebnisse der Nipecotinsäureethylester mit 2 bzw. 6 Atome langem Linker zur Triazol-Partialstruktur.

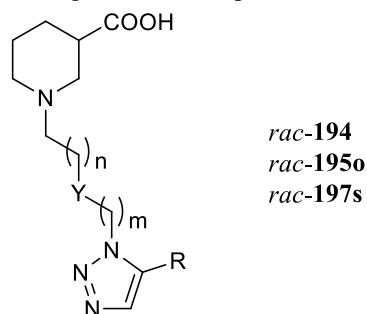
Ein- trag	Nr.	n	m	Y	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
						mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 148c ^c	1	3	CH ₂		78%	86%	76%	70%	72%
2	<i>rac</i> - 148g ^c	1	3	CH ₂		66%	63%	67%	4.32	52%
3	<i>rac</i> - 149o	1	3	O		>100%	81%	70%	61%	78%
4	<i>rac</i> - 148p ^c	1	3	CH ₂		51%	63%	69%	4.52 (\pm 0.10)	62%
5	<i>rac</i> - 151s	0	0	CH ₂		94%	59%	69%	4.22	4.28

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

Die in Tab. 47 abgebildeten Nipecotinsäureethylesterderivate zeigen keine nennenswerten Affinitäten zu mGAT1 bzw. Aktivitäten an mGAT1, mGAT2 und mGAT4 ($pK_i/pIC_{50} \leq 4$). Für die Verbindungen *rac*-**148g**, *rac*-**148p** und *rac*-**151s** konnte eine schwache Inhibition des GABA-Uptakes an mGAT3 festgestellt werden ($pIC_{50} = 4.22$ – 4.52 , Tab. 47, Eintrag 2 und 4–5).

Tab. 48 Testergebnisse der Nipecotinsäurederivate mit 2 bzw. 6 Atome langem Linker zur Triazol-Partialstruktur.

Eintrag	Nr.	n	m	Y	R	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b			
						mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 194c ^c	1	3	CH ₂		4.09	60%	70%	77%	60%
2	<i>rac</i> - 194g ^c	1	3	CH ₂		4.80	53%	61%	57%	62%
3	<i>rac</i> - 195o	1	3	O		4.96 (\pm 0.05)	4.79 (\pm 0.04)	81%	84%	91%
4	<i>rac</i> - 194p ^c	1	3	CH ₂		4.75	61%	88%	58%	91%
5	<i>rac</i> - 197s	0	0	CH ₂		70%	55%	90%	77%	96%

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^c Im Rahmen der Bachelorarbeit von Johannes Munding hergestellt.

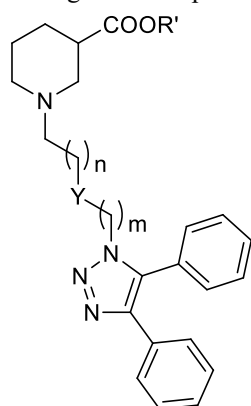
Die in Tab. 48 abgebildeten freien Carbonsäuren zeigen allesamt keine nennenswerte inhibitorische Aktivität an mGAT2–4 (Restuptake > 50% bei $c = 100 \mu$ M). Eine schwache inhibitorische Aktivität an mGAT1 konnte einzig für *rac*-**195o** verzeichnet werden ($pIC_{50} = 4.79$, Tab. 48, Eintrag 3). Die Verbindung mit 2-Trifluormethylphenylrest *rac*-**195o** erreichte auch im Bindungs-Assay den höchsten Wert ($pK_i = 4.96$), doch liegen hier die Nipecotinsäurederivate mit C6-Spacer und Naphthyl- (*rac*-**194g**, Tab. 48, Eintrag 2) bzw. 3-Trifluormethylphenylrest (*rac*-**194p**, Tab. 48, Eintrag 4) nur knapp darunter ($pK_i \sim 4.8$).

5.3.3.3 1,4,5-Trisubstituierte Triazolderivate und Tetrazolderivate

Auch die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Nipecotinsäurederivate mit einer 1,4,5-tri- und damit voll-substituierten Triazoleinheit wurden in Ergänzung zu den oben diskutierten 1,4- bzw. 1,5-disubstituierten Triazolderivaten der biologischen Prüfung unterzogen.

Die Ergebnisse der biologischen Testung an mGAT1–mGAT4 der Nipecotinsäureethylester *rac*-**154**–*rac*-**157** ($R' = \text{Et}$) und der entsprechenden freien Nipecotinsäuren *rac*-**198**–*rac*-**201** ($R' = \text{H}$), die allesamt einen terminalen 4,5-Diphenyltriazol-1-ylrest in der Seitenkette aufweisen, sind in Tab. 49 (s.u.) zusammengefasst.

Tab. 49 Testergebnisse Nipecotinsäureethylester *rac*-**154**–*rac*-**157** und ihrer freien Säuren *rac*-**198**–*rac*-**201**.



$R' = \text{Et}$ *rac*-**154**–*rac*-**157**

$R' = \text{H}$ *rac*-**198**–*rac*-**201**

Eintrag	Nr.	n	m	Y	R'	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b			
						mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 154	1	1	CH ₂	Et	78%	69%	27% ^c	4.16	52%
2	<i>rac</i> - 198	1	1	CH ₂	H	52%	68%	70%	89%	77%
3	<i>rac</i> - 155	1	2	O	Et	>100%	70%	54%	53%	74%
4	<i>rac</i> - 199	1	2	O	H	4.34	4.43	78%	100%	74%
5	<i>rac</i> - 156	1	3	O	Et	84%	66%	4.47	4.40	55%
6	<i>rac</i> - 200	1	3	O	H	4.33	4.23	70%	4.28	81%
7	<i>rac</i> - 157	2	2	O	Et	96%	69%	47% ^c	3.94	77%
8	<i>rac</i> - 201	2	2	O	H	4.36	4.31	76%	73%	95%

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

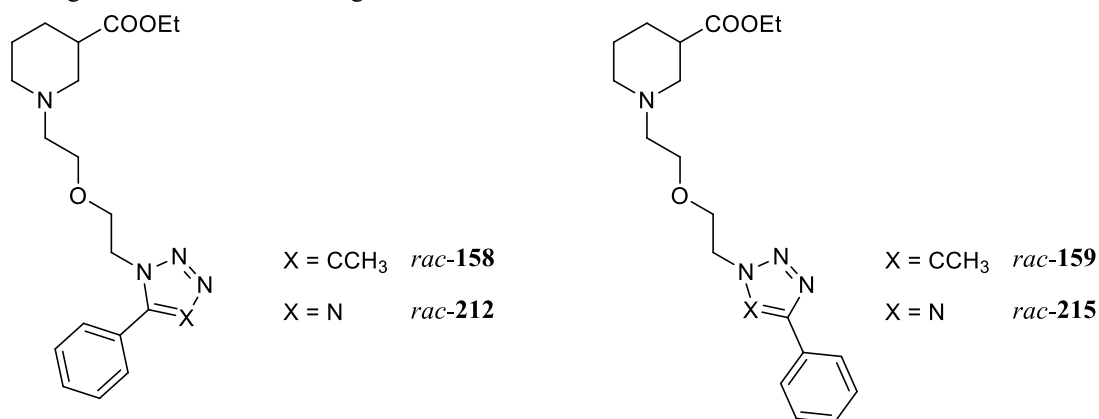
^c In diesem Fall konnte keine auswertbare Inhibitionskurve aufgenommen werden.

Die Ethylester ($R' = \text{Et}$) *rac*-**154**–*rac*-**157** zeigen allesamt keine nennenswerte Aktivität an mGAT1 und mGAT4 und eine schwache, unselektive Hemmung des Uptakes an mGAT2–3 mit pIC_{50} -Werten von knapp unter 4.0 bis hin zu 4.5 (Tab. 49, Eintrag 1, 3, 5 und 7). Für die Verbindung *rac*-**154** wurde in den ersten Screenings an mGAT2 ein verbleibender Uptake von 27% (bei $c = 100 \mu\text{M}$) erhalten, was theoretisch einen $\text{pIC}_{50} > 4$ zur Folge haben müsste. Weitere Experimente führten allerdings zu keiner brauchbaren Inhibitionskurve, weshalb kein pIC_{50} -Wert ermittelt werden konnte – ein Problem, das bereits in der Einführung zu diesem Kapitel unter 5.1 diskutiert wurde.

Die freien Säuren ($R' = \text{H}$) *rac*-**198**–*rac*-**201** können den GABA-Uptake an mGAT1–4 nicht in nennenswertem Umfang inhibieren. Die Affinitäten zu mGAT1 sind ebenfalls als uninteressant anzusehen ($\text{pK}_i \leq 4.3$) (Tab. 49, Eintrag 2, 4, 6 und 8).

Tab. 50 zeigt die Testergebnisse der Regioisomere *rac*-**158**–*rac*-**159** bzw. *rac*-**212** und *rac*-**215**.

Tab. 50 Testergebnisse der zueinander regioisomeren Ester *rac*-**158** und *rac*-**159** sowie *rac*-**212** und *rac*-**215**.



Eintrag	Nr.	X	pK_i ($\pm \text{SEM}$) ^a	pIC_{50} ($\pm \text{SEM}$) bzw. Restuptake (100 μM) ^b			
			mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 158	CCH_3	95%	72%	75%	91%	89%
2	<i>rac</i> - 212	N	92%	77%	100%	79%	91%
3	<i>rac</i> - 159	CCH_3	>100%	96%	67%	77%	78%
4	<i>rac</i> - 215	N	87%	91%	72%	70%	92%

^a Ist der $\text{pK}_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

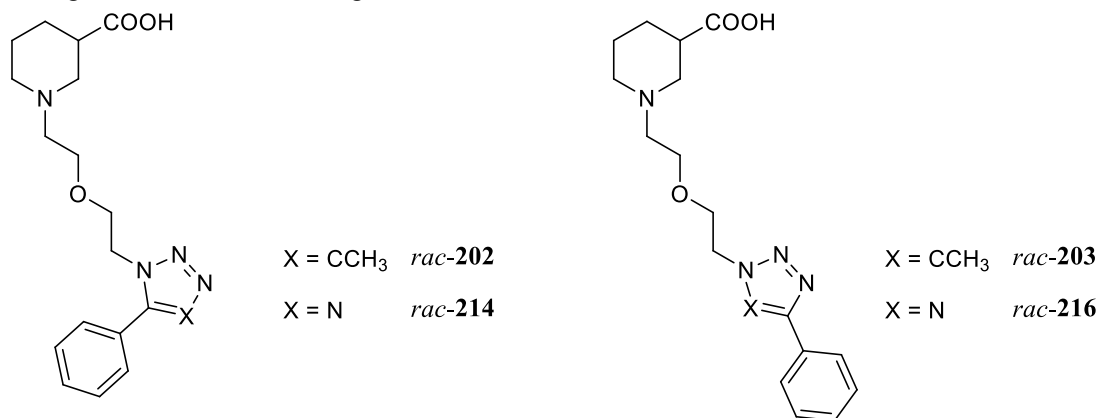
^b Ist der $\text{pIC}_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [^3H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

Die im Rahmen der Suche von weiteren potenten Analoga des mGAT3-selektiven Inhibitors *rac*-**193a** (Tab. 44, Seite 147) durch RuAAC hergestellten Nipecotinsäureester mit zueinander regioisomeren, voll-substituierten Triazoleinheiten, *rac*-**158** und *rac*-**159**, wie auch die daraus dargestellten freien Nipecotinsäuren *rac*-**202** und *rac*-**203** wurden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivitäten an den murinen GABA-Transportern untersucht (Tab. 50 bzw. Tab. 51). Erwartungsgemäß besitzen die Esterderivate *rac*-**158** und *rac*-**159** praktisch keine inhibitorische Aktivität an mGAT1–4 sowie Affinität zu mGAT1 (Tab. 50, Eintrag 1 und 3).

Die bei der Synthese der zum Triazol *rac*-**193a** analogen Verbindung mit Tetrazol-Partialstruktur erhaltenen Regioisomere *rac*-**212** und *rac*-**215**, die über *N*-1 bzw. *N*-2 des Tetrazols mit der Seitenkette und damit dem Nipecotinsäureethylester verbunden sind, wurden ebenfalls an mGAT1–mGAT4 getestet, erwiesen sich aber als weitestgehend unwirksam (Tab. 50, Eintrag 2 und 4).

Größere Erwartungen ruhten auf den freien Nipecotinsäuren, die durch Verseifung der oben beschriebenen Ester erhalten wurden. Die Testergebnisse sind in Tab. 51 zu sehen.

Tab. 51 Testergebnisse der zueinander regioisomeren Säuren *rac*-**202** und *rac*-**203** sowie *rac*-**214** und *rac*-**216**.



Ein- trag	Nr.	X	$\text{p}K_i$ (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b			
			mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 202	CCH ₃	5.04 (\pm 0.05)	4.84	77%	53%	82%
2	<i>rac</i> - 214	N	5.34 (\pm 0.10)	5.02 (\pm 0.02)	92%	5.29 (\pm 0.10)	3.79 (\pm 0.10)
3	<i>rac</i> - 203	CCH ₃	65%	68%	81%	85%	87%
4	<i>rac</i> - 216	N	52%	72%	70%	85%	84%

^a Ist der $\text{p}K_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $\text{pIC}_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

Vergleicht man die beiden in Tab. 51 (s.o.) abgebildeten voll-substituierten Triazole, so wird deutlich, dass *rac*-**202**, bei dem sich der große Phenylring an C-5 und die kleine Methylgruppe an C-4 des Triazols befindet, eine etwas höhere inhibitorische Aktivität an den GABA-Transportproteinen zeigt als das Regioisomer *rac*-**203**, das ein entsprechend umgekehrtes Substitutionsmuster am Triazolring aufweist (Tab. 51, Eintrag 1 und 3). Für *rac*-**202** wurde für mGAT1 ein pIC_{50} -Wert von 4.84 bzw. ein pK_i -Wert von 5.04 bestimmt. Die zusätzliche Methylgruppe in Position 4 des Triazols in *rac*-**202** führte zu einem massiven Einbruch der inhibitorischen Potenz an mGAT3 ($pIC_{50} \sim 4$, Tab. 51, Eintrag 1) verglichen mit *rac*-**193a** ($pIC_{50} = 5.26$, Tab. 44, Eintrag 3, Seite 147).

Das Tetrazol-Analogon von *rac*-**193a**, die Verbindung *rac*-**214**, konnte im Uptake-Assay an mGAT3 mit $pIC_{50} = 5.29$ (Tab. 51, Eintrag 2) ebenfalls einen sehr guten Wert für diesen Transporter-Subtyp erzielen. Die Subtypenselektivität gegenüber mGAT4 ($pIC_{50} = 3.79$) und mGAT2 (Restuptake bei $100 \mu M = 92\%$) beträgt mehr als eine Zehnerpotenz und scheint sogar noch etwas ausgeprägter als für *rac*-**193a** zu sein. Allerdings geht die Selektivität gegenüber mGAT1 für das Tetrazolderivat *rac*-**214** praktisch völlig verloren (pIC_{50} (mGAT1) = 5.02, Tab. 51, Eintrag 2). Das regioisomere 5-Phenyltetrazol-2-yl-derivat *rac*-**216** zeigt keine interessante Inhibition der Transporter mGAT1–4 in den Uptake-Experimenten (Tab. 51, Eintrag 4).

Die im Bindungs-Assay an mGAT1 bestimmten Werte korrelieren sehr gut mit den in den Uptake-Assays gefundenen Ergebnissen. Für die Verbindungen *rac*-**203** und *rac*-**216** lag der pK_i -Wert unter 4, für die entsprechenden Regioisomere *rac*-**202** ($pK_i = 5.04$) und *rac*-**214** ($pK_i = 5.34$) knapp über 5 (Tab. 51, Eintrag 1–4).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die von mir im Rahmen dieser Arbeit hergestellte Serie von Nipicotinsäurederivaten mit Triazol-1-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette zur Identifizierung der mGAT3-selektiven Verbindung *rac*-**193a** geführt hat, die mit einem pIC_{50} -Wert von 5.26 eine gute inhibitorische Potenz an diesem GABA-Transporter-Subtyp aufweist, für den es bislang nur wenig potente und v.a. wenig selektive polare Verbindungen mit freier Carbonsäurefunktion gibt. Mit dem Tetrazol-Analogon *rac*-**214** konnte eine weitere an mGAT3 vergleichsweise potente Verbindung gefunden werden.

Von beiden Nipicotinsäurederivaten wurden zusätzlich die enantiomerenreinen Verbindungen hergestellt, deren Testergebnisse in Kapitel 5.5 (Seite 162) zu finden sind und im Rahmen der Analyse von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen genauer besprochen werden.

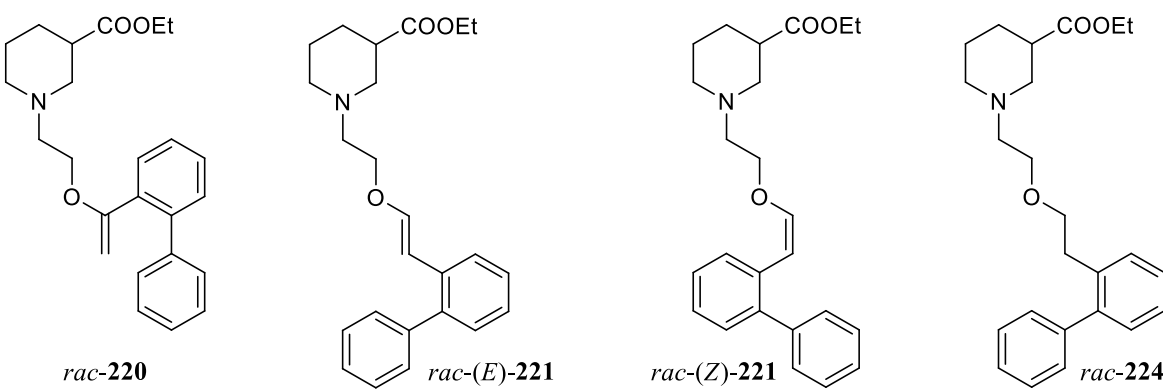
5.4 Testergebnisse der Referenzverbindungen

Der potente Inhibitor des GABA-Transporters 1, die Verbindung (*R*)-**15**, wurde erstmals von einer dänischen Arbeitsgruppe um K. E. Andersen synthetisiert und diente als Leitstruktur für eine Vielzahl der von mir im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen (vgl. Zielsetzung, Abb. 9, Seite 21). Für die mit Hilfe einer Suspension aus Rattensynaptosomen (entspricht hauptsächlich rGAT-1) als Target-Präparation bestimmte biologische Aktivität von (*R*)-**15** war von Andersen *et al.* ein pIC_{50} -Wert von 6.95 gefunden worden. Für die anderen Subtypen der GABA-Transporter wurden keine Werte publiziert.^[76]

Um eine bessere Vergleichbarkeit mit den von mir synthetisierten und bei uns am Arbeitskreis an den murinen GABA-Transportern getesteten Verbindungen zu gewährleisten, entwickelte ich einen neuen Syntheseweg zur Darstellung der Referenzverbindung *rac*-**15** (4.4.2, Seite 111).

Die bei der Synthese angefallenen Zwischen- und Nebenprodukte wurden ebenfalls hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität an mGAT1–mGAT4 untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 52 zu sehen.

Tab. 52 Testergebnisse der Ethylester *rac*-**220** und *rac*-(*E*)/(*Z*)-**221** sowie der gesättigten Verbindung *rac*-**224**.

						
Eintrag	Nr.	pK_i (\pm SEM) ^a mGAT1	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b			
			mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 220	59%	54%	4.63	4.69	4.78
2	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- 221	55%	59%	4.34	4.75 (\pm 0.09)	4.63
3	<i>rac</i> -(<i>Z</i>)- 221	50%	4.33	80%	4.70	4.63
4	<i>rac</i> - 224 ^c	4.80	4.82	48%	56%	4.22

^a Ist der $\text{pK}_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

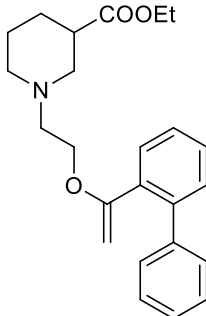
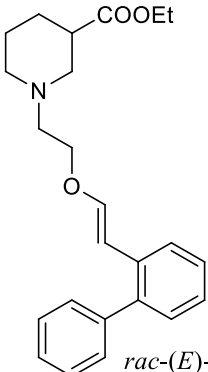
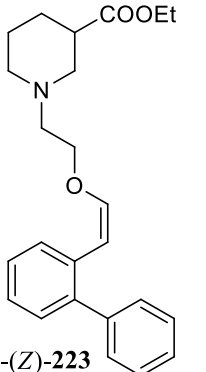
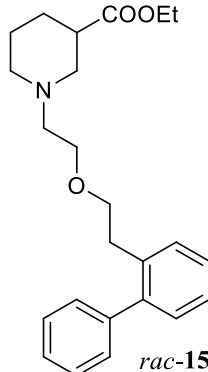
^b Ist der $\text{pIC}_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [^3H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^c Von Andersen *et al.* wurde (*R*)-**224** hergestellt, allerdings sind keine biologischen Ergebnisse publiziert.^[76]

Die Nipecotinsäureethylester mit ungesättigter Seitenkette, *rac*-**220**, *rac*-(*E*)-**221** und *rac*-(*Z*)-**221**, zeigen alle eine schwache Aktivität an mGAT3 und mGAT4 ($\text{pIC}_{50} = 4.6\text{--}4.8$), *rac*-**220** und *rac*-(*E*)-**221** zusätzlich eine schwache Aktivität an mGAT2. Die Affinität zu und inhibitorische Aktivität an mGAT1 ist für die drei ungesättigten Isomere vernachlässigbar klein (Tab. 52, Eintrag 1–3). Das Nipecotinsäurederivat mit gesättigter Seitenkette, *rac*-**224**, zeigt eine gewisse Affinität zu bzw. Aktivität an mGAT1 ($\text{pK}_i/\text{pIC}_{50} = 4.8$). Die inhibitorische Potenz an den Transporter-Subtypen mGAT2–4 fällt relativ gering aus ($\text{pIC}_{50} \sim 4$, Tab. 52, Eintrag 4).

Die Ergebnisse der biologischen Prüfung an mGAT1–4 der freien Säuren, die aus den oben beschriebenen Nipecotinsäureesterderivaten dargestellt wurden, sind in Tab. 53 zusammengestellt.

Tab. 53 Testergebnisse der freien Säuren *rac*-**222** und *rac*-(*E*)/(*Z*)-**223** sowie der Referenzverbindung *rac*-**15**.

			
<i>rac</i> - 222	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- 223	<i>rac</i> -(<i>Z</i>)- 223	<i>rac</i> - 15

Eintrag	Nr.	$\text{p}K_{\text{i}}$ (\pm SEM) ^a mGAT1	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μM) ^b			
			mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4
1	<i>rac</i> - 222	6.17 (\pm 0.01)	5.67 (\pm 0.04)	66%	58%	59%
2	<i>rac</i> -(<i>E</i>)- 223	6.02 (\pm 0.08)	5.76 (\pm 0.10)	75%	77%	75%
3	<i>rac</i> -(<i>Z</i>)- 223	6.71 (\pm 0.10)	6.51 (\pm 0.11)	80%	60%	3.99
4	<i>rac</i> - 15 ^{c, d}	7.62 (\pm 0.08)	7.11 (\pm 0.08)	3.95 (\pm 0.12)	4.30 (\pm 0.01)	5.12 (\pm 0.04)

^a Ist der $\text{pK}_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $\text{pIC}_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [^3H]GABA bei $c = 100 \mu\text{M}$ Testsubstanz angegeben.

^c Von Andersen *et al.* wurde (*R*)-**15** hergestellt und an Rattensynaptosomen getestet ($\text{pIC}_{50} (\sim \text{rGAT-1}) = 6.95$).^[76]

^d Als Hydrochlorid getestet.

Die in Tab. 53 abgebildeten freien Nipecotinsäurederivate zeigen alle eine gute bis sehr gute Affinität zu bzw. inhibitorische Aktivität an mGAT1. Die Verbindung *rac*-**222** und *rac*-(*E*)-**223** weisen nahezu identische mGAT1-Werte auf ($pK_i \sim 6.1$ und $pIC_{50} \sim 5.7$, Tab. 53, Eintrag 1–2). Ist die Doppelbindung im Spacer von *rac*-**223** (*Z*)-konfiguriert, so steigt die Affinität ($pK_i = 6.71$) zu und Aktivität an mGAT1 ($pIC_{50} = 6.51$, Tab. 53, Eintrag 3). Die höchsten Werte an mGAT1 wurden für die gesättigte Verbindung *rac*-**15** bestimmt ($pK_i = 7.62$ und $pIC_{50} = 7.11$, Tab. 53, Eintrag 4), die damit eine der potentesten Verbindungen an mGAT1 überhaupt darstellt – sogar noch leicht potenter als das als Antiepileptikum zugelassene Tiagabin (*R*)-**7** (pIC_{50} (mGAT1) = 6.88, Tab. 3, Seite 16).

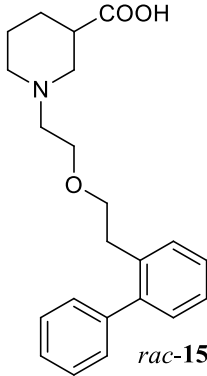
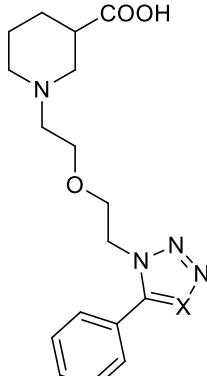
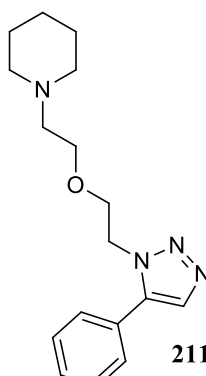
Für meine Arbeit war v.a. auch die Aktivität der Referenzverbindung *rac*-**15** an den anderen GAT-Subtypen von Bedeutung. Mit pIC_{50} -Werten von ~ 4 ist die Aktivität an mGAT2 und mGAT3 relativ gering. An mGAT4 hingegen wurde ein passabler pIC_{50} -Wert von 5.12 gemessen. Die Referenzverbindung *rac*-**15** ist also um ca. drei Zehnerpotenzen aktiver an mGAT1 im Vergleich zu mGAT2 und mGAT3 sowie zwei Zehnerpotenzen im Vergleich zu mGAT4 (Tab. 53) und kann deshalb als mGAT1-selektiver Inhibitor angesehen werden.

5.5 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen am Beispiel von *rac*-193a

Die von mir für dieser Arbeit synthetisierten Nipecotinsäurederivate mit Triazol-Partialstruktur wurden bei uns am Arbeitskreis hinsichtlich ihrer Affinität zu mGAT1 und inhibitorischen Potenz an mGAT1–4 getestet. Dabei konnten einige an mGAT3 potente Verbindungen identifiziert werden, von denen v.a. *rac*-**193a** aufgrund seiner Subtypen-Selektivität größeres Interesse weckte.

In Tab. 54 sind die Ergebnisse der biologischen Prüfung von *rac*-**193a** an mGAT1–4 nochmal mit den Werten für einige wichtige Analoga sowie der Referenzsubstanz *rac*-**15** zusammengestellt.

Tab. 54 Testergebnisse der Referenzverbindung *rac*-**15** und davon abgeleiteter Triazol- bzw. Tetrazolderivate.

 <i>rac</i> - 15			 X = CH 193a X = CCH ₃ 202 X = N 214			 211		
Ein- trag	Nr.	X	pK_i (\pm SEM) ^a	pIC_{50} (\pm SEM) bzw. Restuptake (100 μ M) ^b				
			mGAT1	mGAT1	mGAT2	mGAT3	mGAT4	
1	<i>rac</i> - 15	–	7.62 (\pm 0.08)	7.11 (\pm 0.08)	3.95 (\pm 0.12)	4.30 (\pm 0.01)	5.12 (\pm 0.04)	
2	<i>rac</i> - 193a	CH	4.67 (\pm 0.02)	4.48 (\pm 0.08)	3.13 (\pm 0.03)	5.26 (\pm 0.07)	4.11 (\pm 0.04)	
3	(<i>S</i>)- 193a	CH	4.81 (\pm 0.09)	4.47 (\pm 0.05)	3.30 (\pm 0.11)	5.63 (\pm 0.07)	4.43 (\pm 0.11)	
4	<i>rac</i> - 202	CCH ₃	5.04 (\pm 0.05)	4.84	77%	53%	82%	
5	<i>rac</i> - 214	N	5.34 (\pm 0.10)	5.02 (\pm 0.02)	92%	5.29 (\pm 0.10)	3.79 (\pm 0.10)	
6	(<i>S</i>)- 214	N	5.22 (\pm 0.09)	4.91 (\pm 0.07)	64%	5.45 (\pm 0.07)	4.15 (\pm 0.04)	
7	211	–	84%	73%	64%	77%	83%	

^a Ist der $pK_i < 4$, so ist der verbleibende Anteil (%) an gebundenem NO-711 (**13**) bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

^b Ist der $pIC_{50} < 4$ od. nicht bestimmbar, so ist der Restuptake (%) an [³H]GABA bei $c = 100 \mu$ M Testsubstanz angegeben.

Der hochpotente und mGAT1-selektive Inhibitor *rac-15* diente als Leitstruktur für eine Vielzahl der von mir im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen der allgemeinen Struktur *rac-29* (Abb. 9, Seite 21). Formeller Austausch des Biphenylrests in *rac-15* durch einen 5-Phenyltriazol-1-ylrest führt zur Verbindung *rac-193a*. Vergleicht man das inhibitorische Profil von *rac-15* mit dem von *rac-193a*, so zeigt sich ein gravierender Rückgang der inhibitorischen Aktivität an mGAT1 um fast drei Zehnerpotenzen ($pIC_{50} = 7.11$ von *rac-15* gegenüber $pIC_{50} = 4.48$ von *rac-193a*). Auch an mGAT2 und mGAT4 ist ein Rückgang der inhibitorischen Potenz um ca. eine Zehnerpotenz zu verzeichnen, dafür steigt der pIC_{50} -Wert an mGAT3 um ca. eine Zehnerpotenz an (pIC_{50} (*rac-15*) = 4.30 gegenüber pIC_{50} (*rac-193a*) = 5.26, Tab. 54, Eintrag 1 und 2).

Der Austausch des an die Seitenkette gebundenen Benzolrings in *rac-15* durch den polaren Triazolring (Dipolmoment ~ 5 Debye)^[96] destabilisiert allen voran die Bindung zum Transporter mGAT1, beeinflusst hingegen die Wechselwirkung mit dem GABA-Transporter 3 positiv. Möglicherweise ist die verstärkte Interaktion mit dem Transporterprotein mGAT3 durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung oder die Ausbildung von Wasserstoffbrücken bedingt: Es ist bekannt, dass die polarisierte C-H-Bindung im Triazol als Wasserstoffbrückendonator,^[99] die Stickstoffe *N*-2 und *N*-3 hingegen als H-Brückenakzeptoren fungieren können.^[96, 100]

Durch systematische Modifikation von *rac-193a* wurde eine Vielzahl von analogen Verbindungen hergestellt, um so eine aussagekräftige Interpretation der Struktur-Aktivitäts-Beziehung (SAR) für den Transporter-Subtyp mGAT3, für den bis *dato* noch keine potenten und v.a. subtypen-selektiven Inhibitoren beschrieben sind, zu ermöglichen. Die SAR-Erkenntnisse sind in Abb. 21 (s.u.) graphisch zusammengefasst.

Der Einfluss des Spacers zwischen Nipecotinsäure-Grundstruktur und 5-Phenyltriazoleinheit wurde durch Testung der biologischen Aktivität an mGAT1–4 der Serie an Verbindungen *rac-191a–rac-196a* (Tab. 44, Seite 147) genauer untersucht. Es stellte sich heraus, dass ein 5 Atome langer Spacer optimal ist für die Interaktion mit mGAT3. Die Verbindung *rac-191a* mit einem C4-Spacer zeigt z.B. keinerlei Aktivität an mGAT3. Vergleicht man *rac-193a* und dessen Carbanaloges *rac-192a*, erkennt man, dass ein Sauerstoffatom in die Seitenkette den pIC_{50} -Wert um etwa eine Zehnerpotenz erhöht. Für die homologen Analoga von *rac-193a* mit 6 Atome langem Spacer, *rac-195a* und *rac-196a*, geht die Aktivität an mGAT3 allerdings wieder deutlich zurück.

Als nächstes wurde versucht, die inhibitorische Potenz an mGAT3 zu steigern, indem der Phenylrest an C-5 des Triazols in *rac-193a* durch andere cyclische Reste ersetzt wurde. In der Reihe der Verbindungen *rac-193b–g* konnte nur die Verbindung *rac-193f* mit einem Thiophen-3-ylrest und einem $pIC_{50} = 5.18$ ein ähnlich gutes Ergebnis wie *rac-193a* am Transporter mGAT3 erzielen.

Ein bioisosterer Austausch des Phenylrests mit einem Thiophenrest ist also möglich, doch scheint hier die relative Position des Schwefel-Atoms im Rest von Bedeutung zu sein (Rückgang der Aktivität für das Thiophen-2-yl-Derivat *rac*-**193e**). Größere Reste wie ein Naphtylrest (*rac*-**193g**) sowie kleinere, nicht-aromatische Reste wie bspw. im Cyclopropyl-substituierten Triazol *rac*-**193c** werden vom Transporter mGAT3 offensichtlich nicht toleriert (Tab. 46, Seite 150, Eintrag 1–6).

Auch die Einführung von bspw. Cl-, F-, CF₃- bzw. OCH₃-Substituenten in *ortho*-, *meta*- oder *para*-Position am Phenylring von *rac*-**193a** (R' ≠ H, Abb. 21) führte zu keiner Steigerung der Aktivität an mGAT3. In der von mir synthetisierten Reihe an Verbindungen *rac*-**193h–o** konnten lediglich die Derivate mit Fluorphenylrest *rac*-**193l–n** den Uptake an mGAT3 mit pIC₅₀-Werten von knapp unter 5 blockieren (Tab. 46, Seite 150, Eintrag 7–14). Allerdings zeigt nur das *para*-Fluorphenyl-Derivat *rac*-**193n** eine ähnlich gute Subtypenselektivität für mGAT3 gegenüber den anderen Transporter Subtypen (≥ 10fach) wie *rac*-**193a**.

Insgesamt lässt sich erkennen, dass die relativ kleinen Fluor-Substituenten vom Targetprotein noch toleriert werden, die größeren Substituenten (s.o.) die Interaktion mit dem Zielprotein jedoch z.T. deutlich erniedrigen.

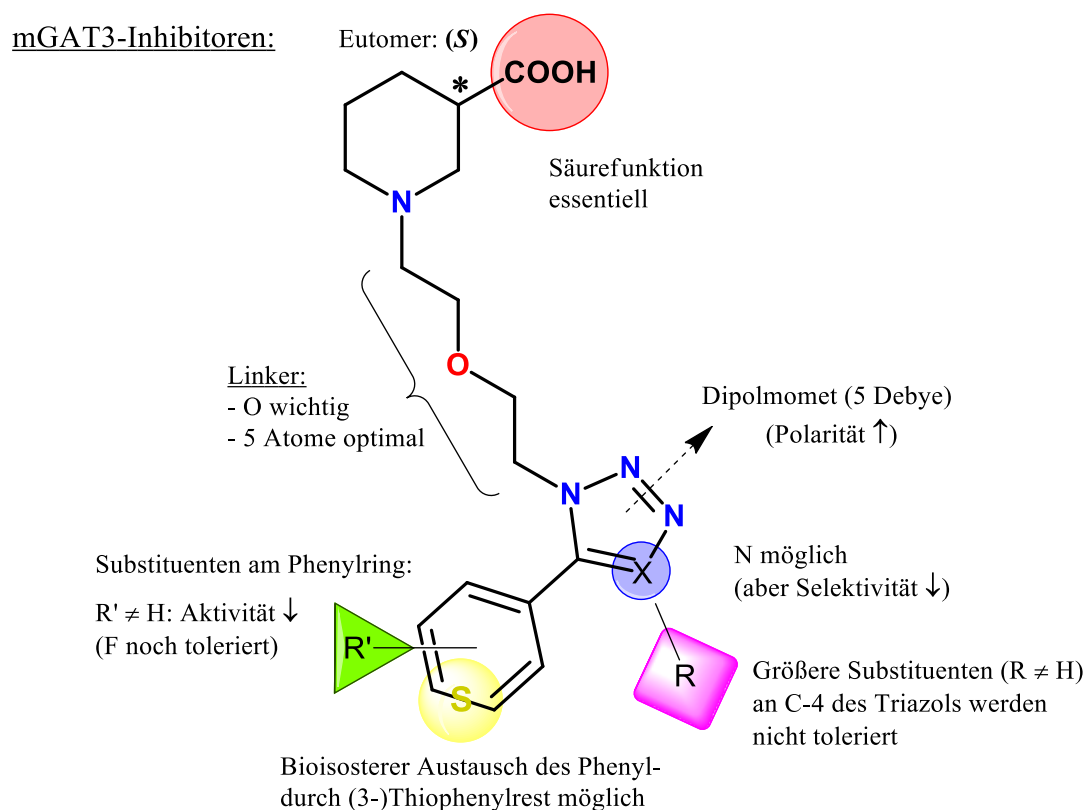


Abb. 21 SAR am Beispiel des potenten und mGAT3-selektiven Inhibitors (*RS*)-**193a**.

Betrachtet man das Substitutionsmuster am Triazolring, so ist der Arylrest in *Position 5* essentiell für die Inhibition des Uptakes an mGAT3. Das Regioisomer von *rac-193a*, bei dem der Phenylrest in *Position 4* des Triazols sitzt, *rac-187a*, konnte bei der biologischen Testung den GABA-Uptake an mGAT3 (wie auch den anderen Subtypen) praktisch nicht inhibieren ($pIC_{50} < 4.0$, Tab. 38, Seite 137). Die Einführung eines zusätzlichen Substituenten in *Position 4* des Triazols von *rac-193a* führt zu den voll-substituierten Triazolen *rac-199* (R = Ph) und *rac-202* (R = CH₃, Abb. 21). Das 4,5-Diphenyl-substituierte Triazol *rac-199* zeigt keinen nennenswerten Effekt an mGAT1–4. Für das an C-4 des Triazols eine Methylgruppe tragende *rac-202* wurde ein Rückgang der Aktivität an mGAT3 ($pIC_{50} \sim 4$) um über eine Zehnerpotenz im Vergleich zu *rac-193a* verzeichnet, dafür aber eine leichte Zunahme der Affinität zu bzw. Aktivität an mGAT1 ($pK_i/pIC_{50} \sim 5$, Tab. 54, Seite 162, Eintrag 4).

Das Tetrazol-Analogon von *rac-193a*, die Verbindung *rac-214*, inhibiert den durch mGAT3 vermittelten GABA-Uptake ($pIC_{50} = 5.29$) nahezu gleich gut wie *rac-193a*, allerdings steigt die Aktivität an mGAT1 ($pIC_{50} = 5.02$) um eine halbe Zehnerpotenz, weshalb die Subtypenselektivität für mGAT3 nur noch relativ schwach ausgeprägt ist (Tab. 54, Eintrag 5).

Abschließend wurde von mir noch die Nipicotinsäure-Grundstruktur modifiziert. Das Piperidin-Analogon von *rac-193a*, das keine Carbonsäurefunktion mehr besitzt, *rac-211*, zeigt keine inhibitorische Potenz an mGAT3 wie auch den anderen Subtypen ($pIC_{50} < 4$, Tab. 54, Eintrag 7). Die COOH-Gruppe in *rac-193a* ist also essentiell für die Inhibition des GABA-Uptakes an mGAT3, was auf eine spezifische Bindung von *rac-193a* an das Target schließen lässt (vgl. Kapitel 2.1.3, Seite 7). Mit dem enantiomerenreinen Triazolderivat (*S*)-**193a** bzw. dessen Tetrazol-Analogon (*S*)-**214** konnte der pIC_{50} -Wert an mGAT3 im Vergleich zu den Racematen nochmal gesteigert werden. Es handelt sich folglich um die Eutomere für diesen Transporter-Subtyp. Auch bei mGAT2 und mGAT4 scheint die (*S*)-Konfiguration bevorzugt zu sein, was sich in einer leichten Zunahme der inhibitorischen Aktivität bemerkbar macht. Die inhibitorische Aktivität an mGAT1 bleibt hingegen gleich bzw. geht sogar leicht zurück, wodurch die Subtypen-Selektivität für mGAT3 nochmal etwas erhöht werden konnte (Tab. 54, Seite 162, Eintrag 3 und 6).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dem Nipicotinsäurederivat (*S*)-**193a** der bis *dato* potenteste polare Inhibitor an mGAT3 ($pIC_{50} = 5.63$, Tab. 54, Eintrag 3) mit einer ausgeprägten Subtypen-Selektivität (ca. 15fach gegenüber mGAT1 und mGAT4 sowie > 200fach gegenüber mGAT2) gefunden werden konnte. Die Verbindung (*S*)-**193a** kann künftig als Leitstruktur für die weitere Entwicklung selektiver Inhibitoren sowie als wichtiges pharmakologisches Werkzeug für die Aufklärung der physiologischen Rolle des GABA-Transporters 3 (SLC6A13) dienen.

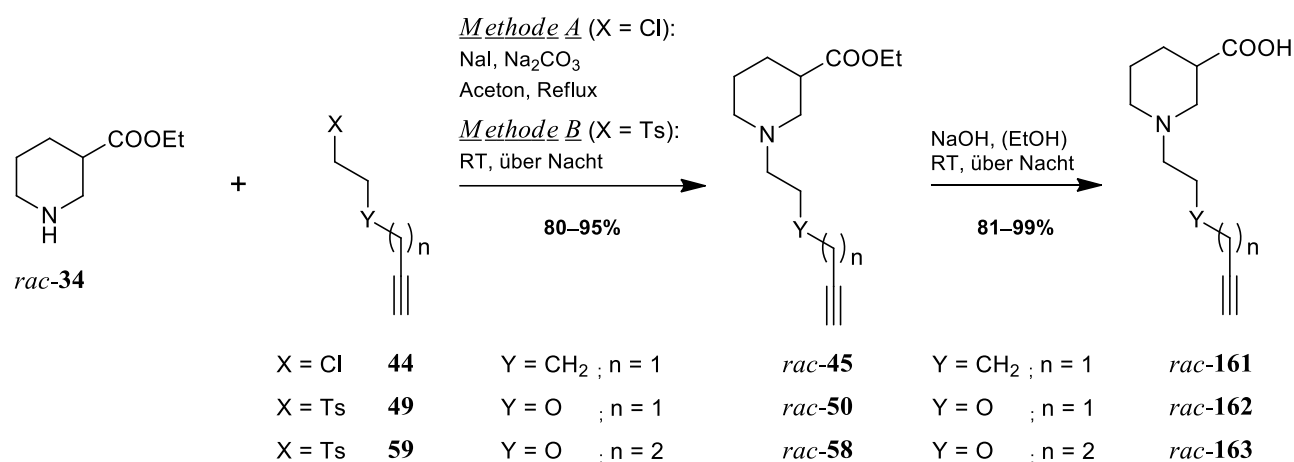
ZUSAMMENFASSUNG

Ziel meiner Arbeit war die Entwicklung neuer potentieller Inhibitoren der GABA-Transporter mGAT1–4. Zu diesem Zweck synthetisierte ich mittels Kupfer(I)- bzw. Ruthenium(II)-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition umfangreiche Substanzbibliotheken von Nipecotinsäurederivaten mit Triazol-Partialstruktur, die dann bei uns am Arbeitskreis hinsichtlich ihrer inhibitorischen Aktivität und Subtypen-Selektivität an den vier murinen GABA-Transportern charakterisiert wurden. Die Auswertung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sollte als Grundlage dienen, die Wirkstoffentwicklung auf diesem Gebiet voranzubringen.

5.6 Nipecotinsäurederivate mit Triazol-4-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette

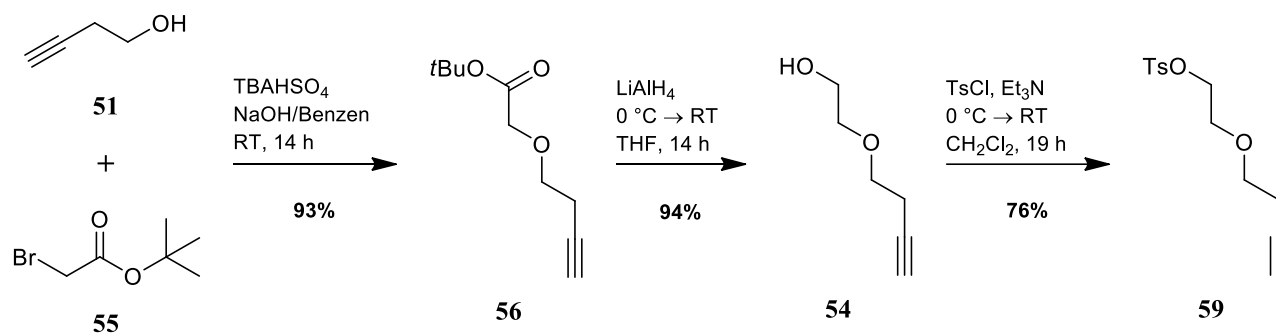
Ein Teil meiner Arbeit bestand in der Synthese von Nipecotinsäurederivaten mit Triazol-4-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette. Es wurde eine lineare Syntheseroute entwickelt, deren zentraler Reaktionsschritt eine Kuper(I)-katalysierte Cycloaddition der Nipecotinsäure-Grundkörper mit terminaler Alkinfunktion mit diversen organischen Aziden **33** sein sollte (Schema 2, Seite 23).

Zunächst wurden die Alkin-Grundkörper *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58** durch *N*-Alkylierung des (*RS*)-Nipecotinsäureethylesters (*rac*-**34**) mit **44** unter Finkelstein-Bedingungen (*Methode A*) oder mit **49** bzw. **59** ohne weitere Zusätze (*Methode B*) in sehr guten Ausbeuten hergestellt. Nachfolgende Spaltung der Esterfunktion ergab die *N*-alkinylierten Nipecotinsäuren *rac*-**161**–*rac*-**163** (Schema 40). Sowohl die Alkin-Grundkörper *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58** als auch deren freie Carbonsäuren *rac*-**161**–*rac*-**163** zeigen praktisch keinerlei Aktivität an mGAT1–4.



Schema 40 Synthese der *N*-alkinylierten Nipecotinsäureethylester und ihrer freien Säuren.

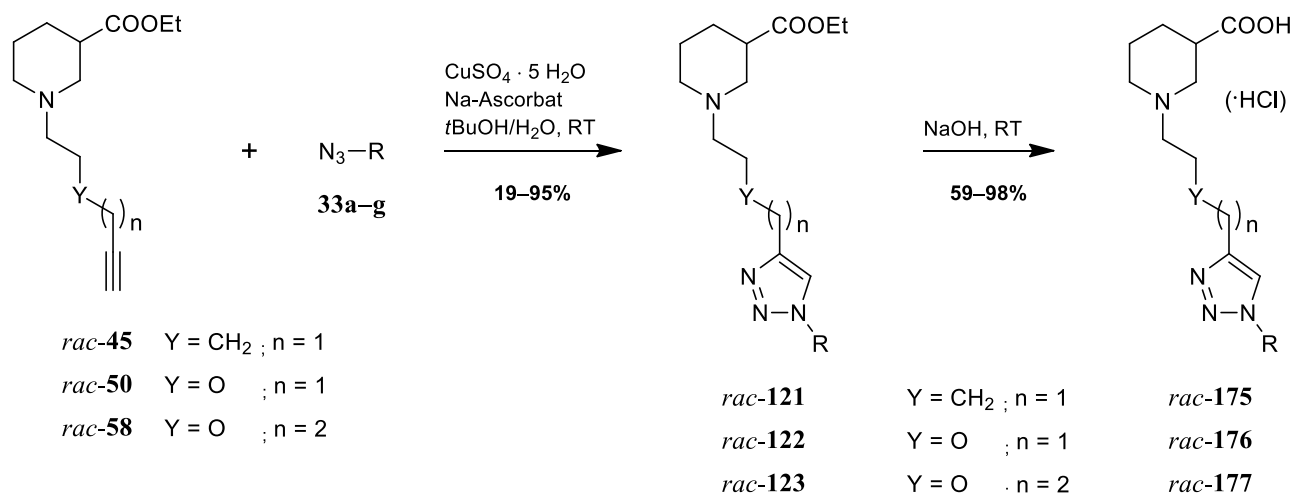
Die Alkylierungsreagenzien **44** und **49** sind literaturbekannt, für das noch nicht in der Literatur beschriebene Tosylat **59** wurde der in Schema 41 zu sehende Syntheseweg entwickelt.



Schema 41 Phasentransferkatalysierte Veretherung zur Darstellung von Homopropargyletherderivaten.

Den Schlüsselschritt zur Darstellung der in Schema 41 abgebildeten Homopropargyletherderivate stellt die *O*-Alkylierung des Homopropargylalkohols **51** mit dem Bromessigsäureester **55** unter Phasentransfer-Katalyse (TBAHSO₄) dar. Der so erhaltene Ester wurde mit LiAlH₄ zum Alkohol **54** reduziert und mit Tosylchlorid in das entsprechende Tosylat **59** überführt.

Die von mir hergestellten *N*-alkinylierten Nipicotinsäureester *rac*-**45**, *rac*-**50** und *rac*-**58** waren Ausgangspunkt für die Synthese der 1,4-disubstituierten Triazolderivate *rac*-**121**–*rac*-**123** durch Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC). Anschließende Hydrolyse der Esterfunktion lieferte die freien Aminosäuren *rac*-**175**–*rac*-**177** (Schema 42).



Schema 42 Synthese der 1,4-disubstituierten Triazolderivate *rac*-**121**–*rac*-**123** und ihrer freien Säuren.

Als Azid-Komponenten bei der auch als „Click-Reaktion“ bezeichneten CuAAC (s.o., Schema 42) wurden diverse Benzylazide (**33a–e**) sowie Adamantyl- (**33f**) und Benzhydrylazid (**33g**) eingesetzt (Abb. 22, Seite 169). Ein Zusammenhang zwischen der inhibitorischen Potenz der Zielverbindungen und der Reste R konnte aufgrund der allgemein geringen biologischen Aktivität nicht festgestellt werden, da die Verbindungen *rac*-**175**–*rac*-**177** wie auch deren Ester-Vorstufen *rac*-**121**–*rac*-**123** den GABA-Uptake durch mGAT1–4 praktisch nicht inhibieren (pIC₅₀ ≤ 4).

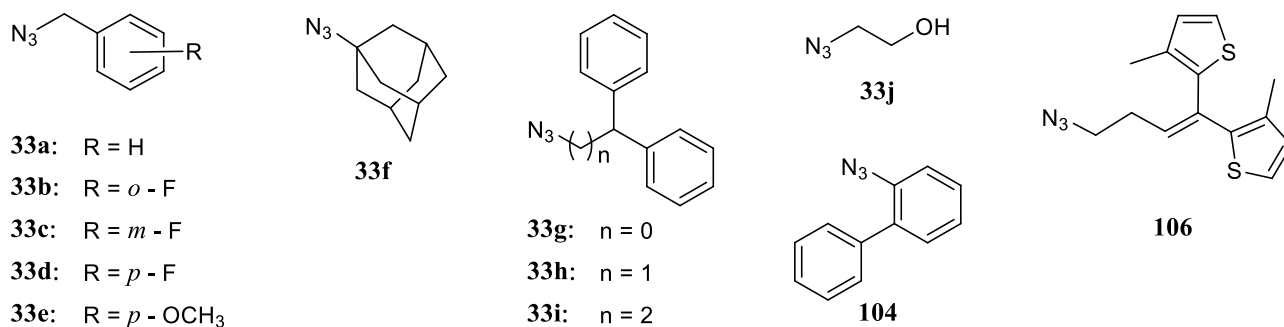
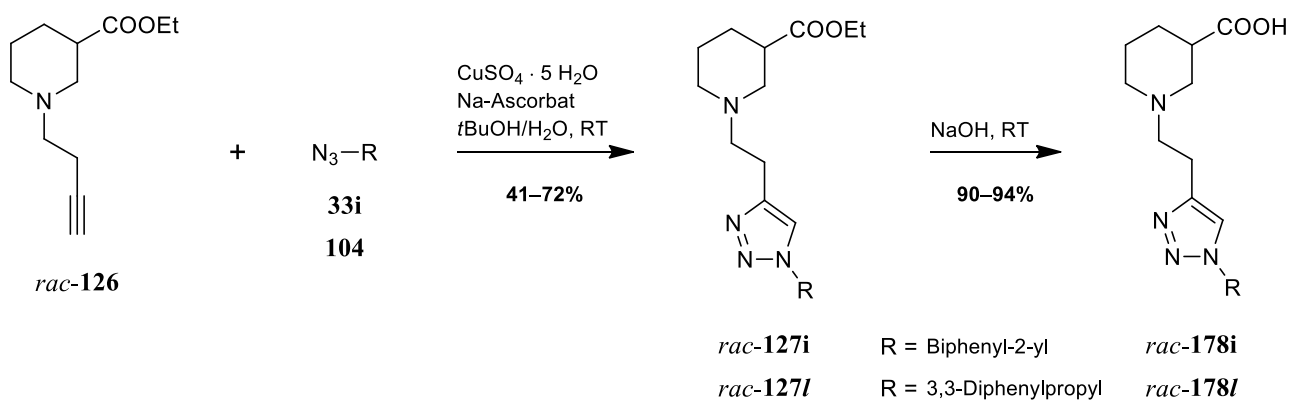


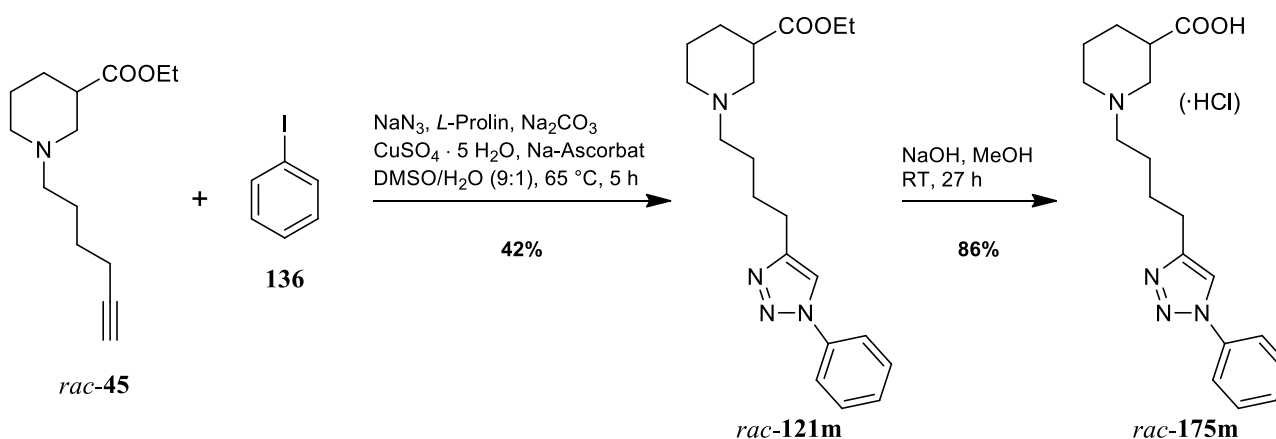
Abb. 22 Bei der Azid-Alkin-Cycloaddition verwendete Azid-Komponenten **33a–j** sowie **104** und **106**.

Ergänzend zu den von meiner Vorgängerin E. Schaffert hergestellten Verbindungen mit C1–C3-Spacer zwischen Nipecotinsäure-Grundkörper und Triazoleinheit synthetisierte ich zusätzlich die in *Position 1* mit einem Biphenyl- (*rac*-**127i**) bzw. 3,3-Diphenylpropylrest (*rac*-**127l**) substituierten Triazolderivate. Basische Hydrolyse lieferte die freien Säuren *rac*-**178i** und *rac*-**178l** (Schema 43).



Schema 43 CuAAC mit dem kürzerkettigen Alkin-Grundkörper *rac*-**126** und den Aziden **33i** und **104**.

Die Darstellung des 1-Phenyl-substituierten Triazolderivats *rac*-**121m** erfolgte in einer Eintopf-Synthese, bei der zuerst Phenylazid (**33m**) aus Iodbenzol (**136**) und NaN₃ *in situ* generiert wird, welches dann mit dem Alkin *rac*-**45** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zum Triazol weiterreagiert. Spaltung der Ethylester-Funktion in *rac*-**121m** ergab die freie Säure *rac*-**175m** (Schema 44).

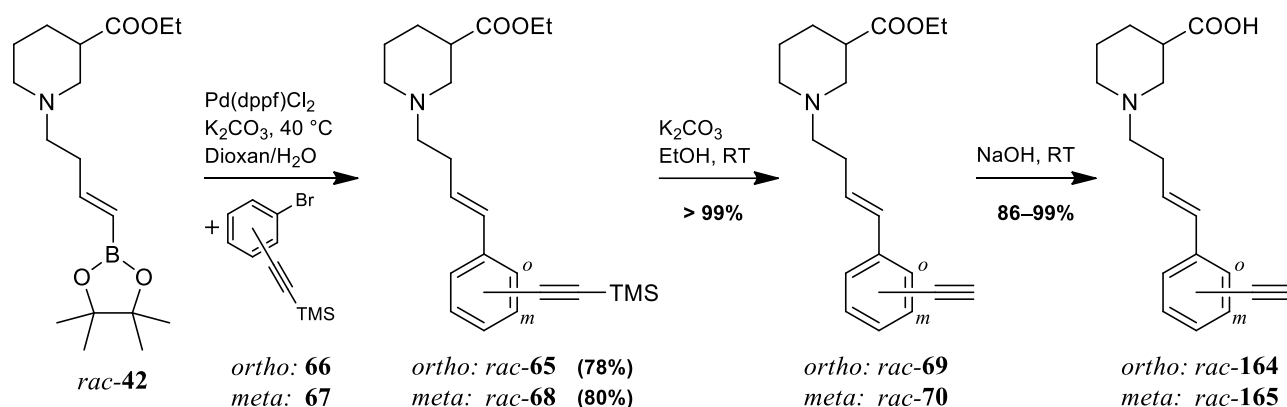


Schema 44 *In Situ* Generierung von Phenylazid (**33m**) zur Synthese von *rac*-**121m** bzw. *rac*-**175m**.

5.7 Nipecotinsäurederivate mit Triazolylphenylbutenyl-Seitenkette

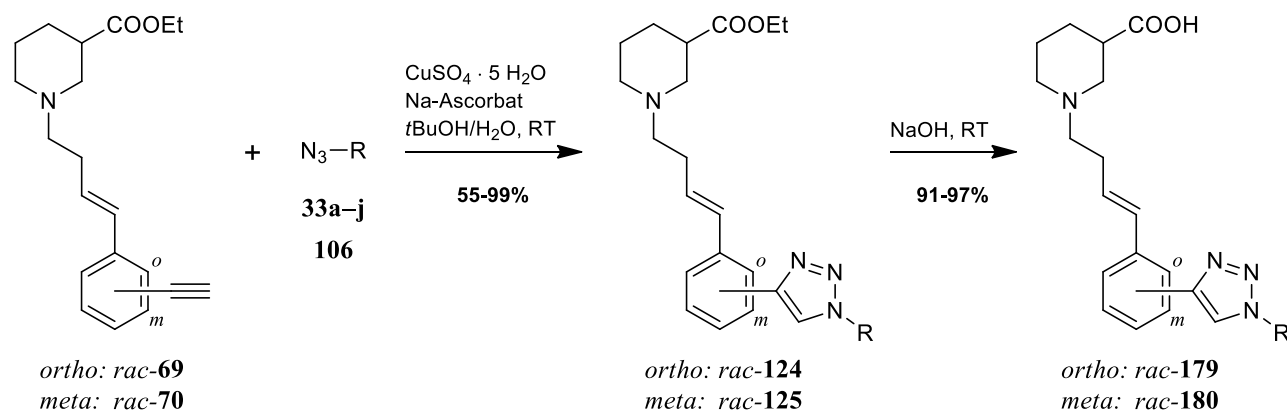
In Anlehnung an bei uns im Arbeitskreis entwickelte mGAT1-selektive Inhibitoren wollte ich ebenfalls Nipecotinsäurederivate mit ungesättigter Seitenkette herstellen und über einen Triazolring verschiedene Reste R in die Zielverbindungen *rac*-179 und *rac*-180 einführen.

Die beiden regioisomeren Grundkörper *rac*-69 und *rac*-70 stellte ich durch Entschützung der Vorstufen *rac*-65 und *rac*-68 her, die wiederum durch Suzuki-Miyaura-Kupplung aus den literaturbekannten Verbindungen *rac*-42 und 66 bzw. 67 aufgebaut wurden (Schema 45).



Schema 45 Synthese der Grundkörper mit Ethinylphenylbutenyl-Seitenkette *rac*-69 und *rac*-70.

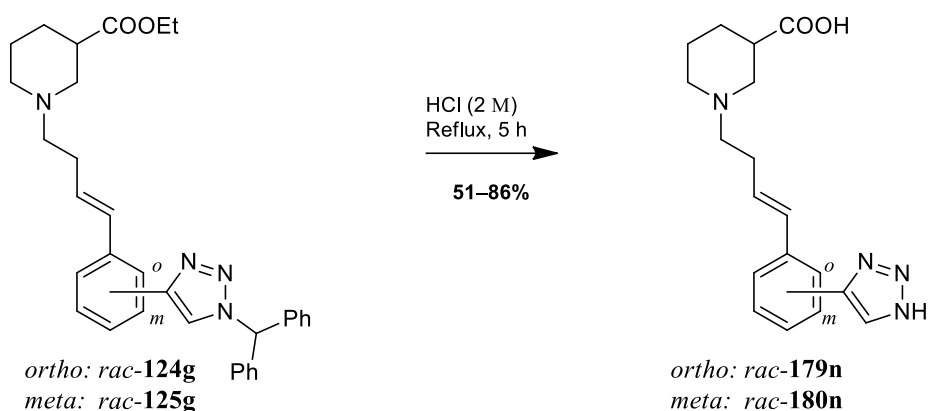
Die Grundkörper *rac*-69 und *rac*-70 zeigen keine inhibitorische Aktivität an mGAT1–4, für die durch basische Hydrolyse gewonnenen freien Säuren *rac*-164 und *rac*-165 hingegen wurde eine moderate Affinität zum GABA-Transporter-Subtyp mGAT1 gefunden ($\text{p}K_i = 5.1$).



Schema 46 Synthese der 1,4-disubstituierten Triazolderivate *rac*-124 und *rac*-125 sowie ihrer freien Säuren.

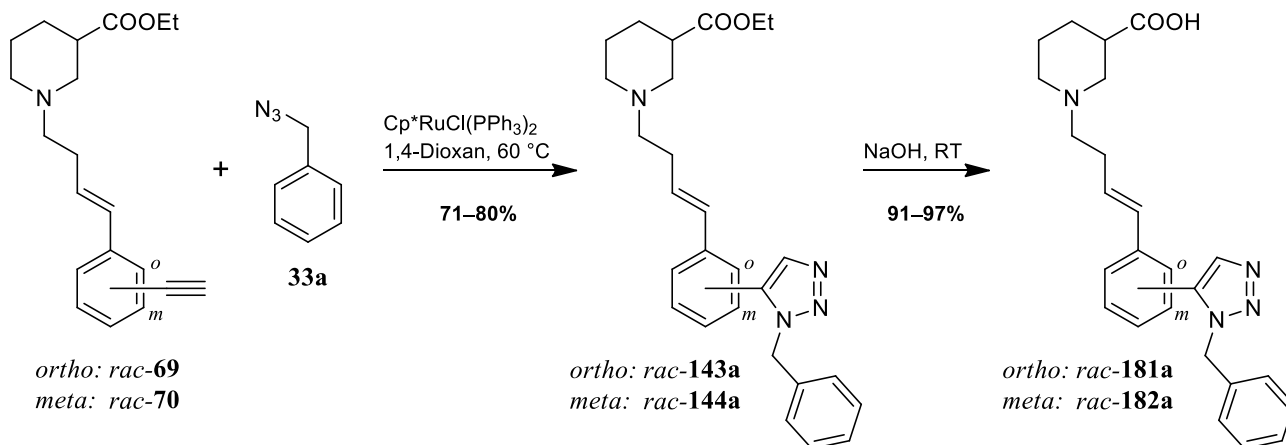
Die Alkin-Grundkörper *rac*-69 und *rac*-70 setzte ich mit diversen Aziden (33a–j; 106; Abb. 22, Seite 169) mittels CuAAC zu den entsprechenden Triazolen um, die über C-4 des Triazolrings entweder in *ortho*- (*rac*-124) oder in *meta*-Position (*rac*-125) mit dem Benzolring der Seitenkette verknüpft sind. Anschließende Verseifung ergab die Säuren *rac*-179 und *rac*-180 (Schema 46).

Durch Behandlung der Verbindungen *rac*-**124g** und *rac*-**125g** mit Salzsäure (2 M) gelang es mir, den säurelabilen Benzhydrylrest an *N*-1 des Triazols abzuspalten und gleichzeitig den Ester zu verseifen und so zu den monosubstituierten Triazolderivaten *rac*-**179n** und *rac*-**180n** zu gelangen (Schema 47).



Schema 47 Säurekatalysierte Synthese der monosubstituierten Triazolderivate *rac*-**179n** und *rac*-**180n**.

Exemplarisch wurden von mir auch die beiden regioisomeren 1,5-disubstituierten Triazole *rac*-**143a** und *rac*-**144a** durch Ruthenium-katalysierte Cycloaddition des entsprechenden Alkin-Grundkörpers *rac*-**69** bzw. *rac*-**70** mit Benzylazid (**33a**) hergestellt. Anschließende basische Hydrolyse führte zu den freien Nipecotinsäurederivaten *rac*-**181a** und *rac*-**182a** (Schema 48).

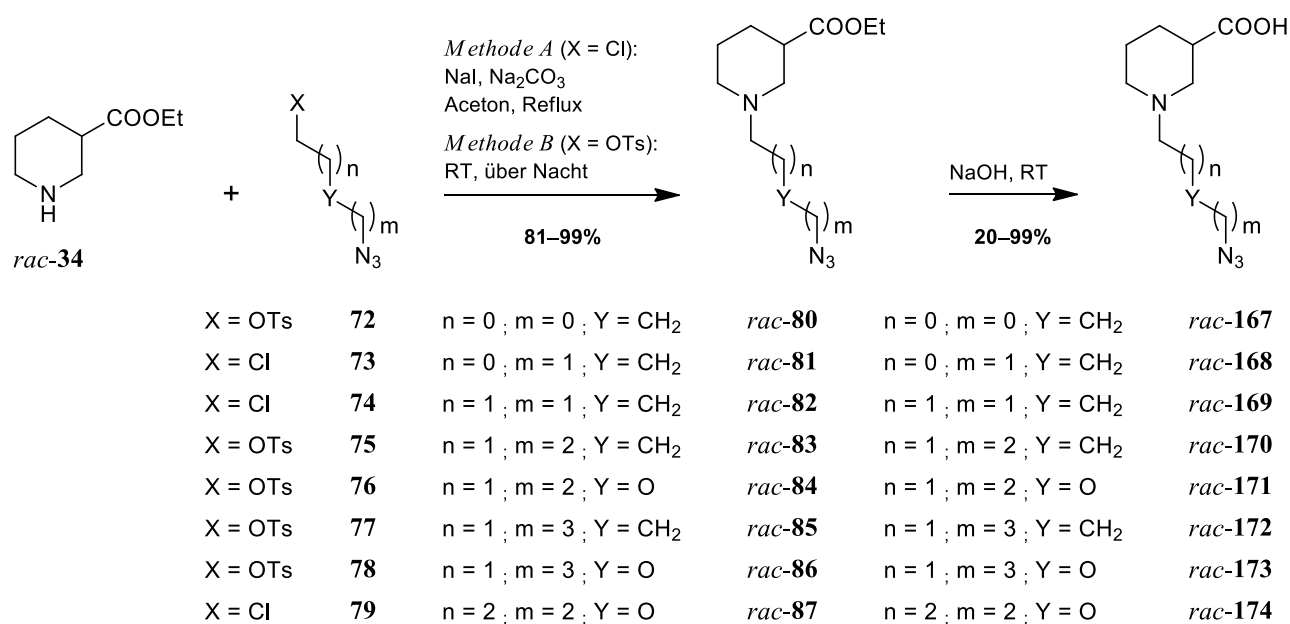


Schema 48 Darstellung der 1,5-disubstituierten Triazolderivate *rac*-**143a** und *rac*-**144a** sowie ihrer freien Säuren.

Die freien Nipecotinsäuren mit Triazolylphenylbutenyl-Seitenkette *rac*-**179**–*rac*-**182** zeigten bei der biologischen Prüfung z.T. eine gute Affinität (pK_i -Werte bis 6.1) zu und Aktivität (pIC_{50} -Werte bis 5.7) an mGAT1. Die besten Ergebnisse wurden dabei für die Verbindungen *rac*-**179g–i** und *rac*-**180g–i** erzielt, die an *N*-1 des Triazols mit großen, lipophilen Diphenylalkylresten substituiert sind. Die entsprechenden Ester-Vorstufen *rac*-**124g–i** und *rac*-**125g–i** hingegen zeigten interessante, aber meist unselektive inhibitorische Aktivität an mGAT2–4 mit pIC_{50} -Werten von über 5.0 bis hin zu 5.6, womit sie zu den potentesten Verbindungen an diesen GAT-Subtypen zählen.

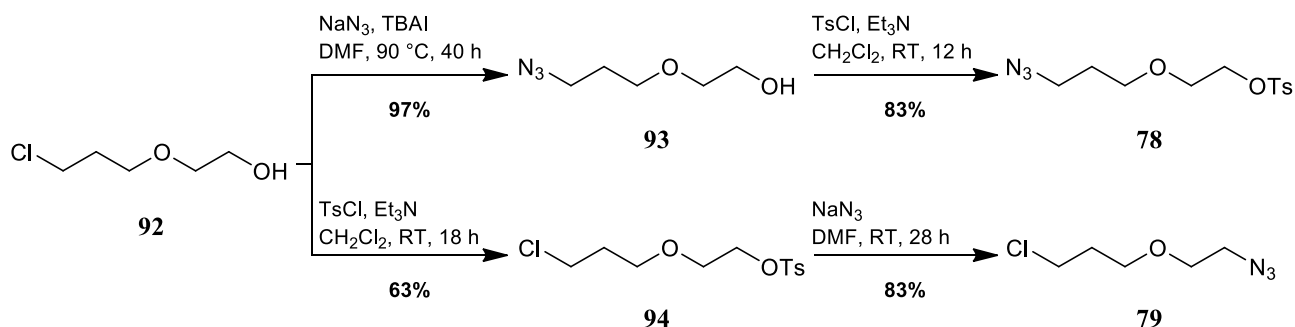
5.8 Nipecotinsäurederivate mit Triazol-1-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette

Groß angelegte Substanzbibliotheken wurden von mir im Rahmen dieser Arbeit ausgehend von den Nipecotinsäure-Grundkörpern *rac*-**80**–*rac*-**87** mit terminaler Azidfunktion in der Seitenkette synthetisiert. Die Grundkörper selbst wurden aus Ethylnipecotat (*rac*-**34**) und den Aziden **72**–**79** durch nucleophile Substitution – entsprechend der Abgangsgruppe nach *Methode A* oder *B* – hergestellt (Schema 49). Die Grundkörper *rac*-**80**–*rac*-**87** sowie die durch Verseifung gewonnenen freien Säuren *rac*-**167**–*rac*-**174** können mGAT1–4 nicht nennenswert inhibieren ($\text{pIC}_{50} < 4$).



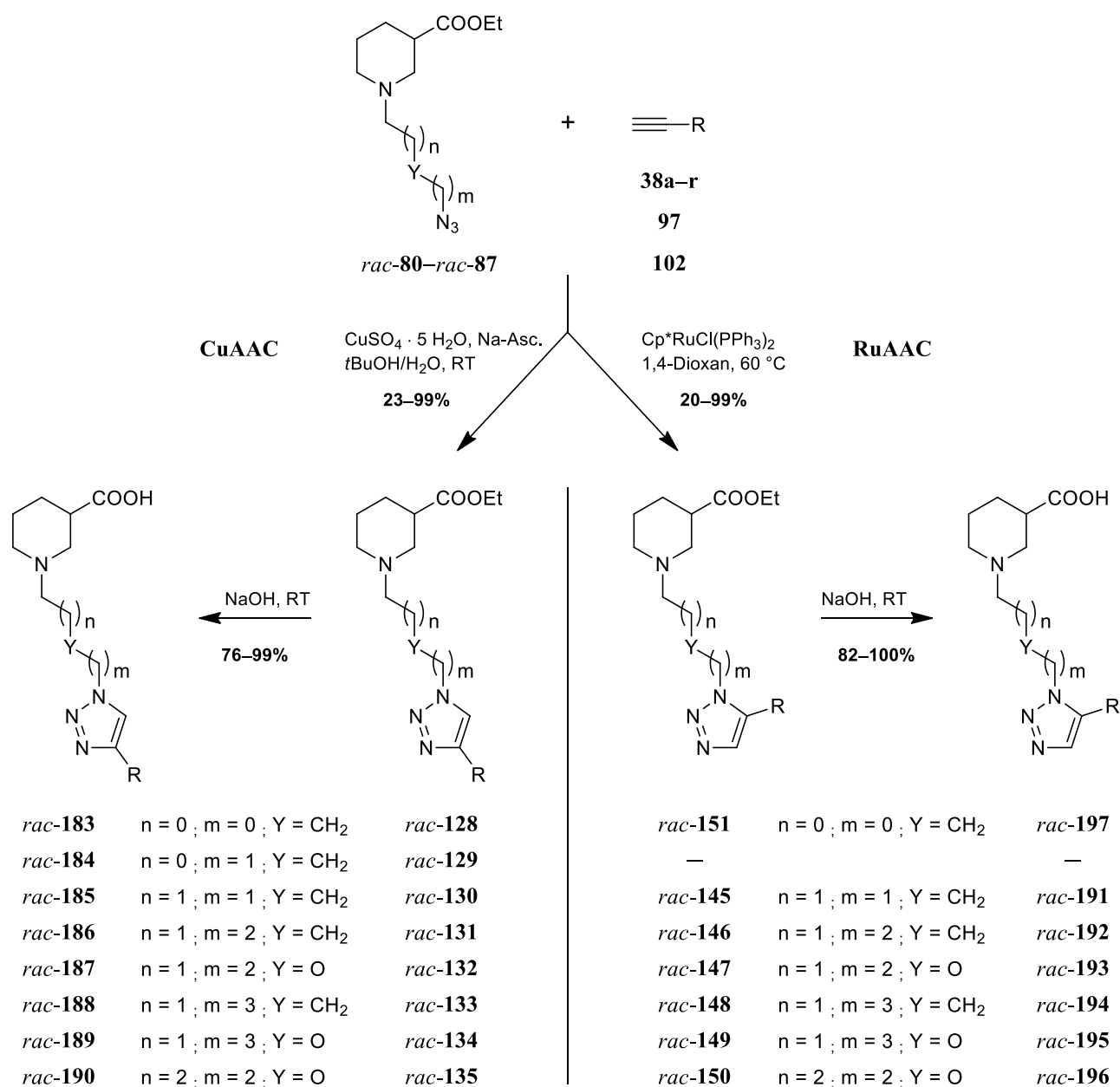
Schema 49 Synthese der Azid-Grundkörper *rac*-**80**–*rac*-**87** und ihrer freien Säuren *rac*-**167**–*rac*-**174**.

Die für die Darstellung der Grundkörper *rac*-**80**–*rac*-**87** benötigten Alkylierungsreagenzien **72**–**77** stellte ich nach entsprechenden Literaturvorschriften her. Für die noch nicht in der Literatur beschriebenen Verbindungen **78** und **79** wurde ein neuer Syntheseweg entwickelt, der es ermöglicht, sowohl **78** als auch **79** ausgehend von 2-(3-Chlorpropoxy)ethanol **92** durch entsprechende Wahl der Reihenfolge der Reaktionsschritte Azidierung bzw. Tosylierung herzustellen (Schema 50).



Schema 50 Darstellung der Azide **78** bzw. **79** ausgehend vom literaturbekannten Ether **92**.

Die Nipecotinsäurederivate mit Triazol-1-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette waren durch Cycloaddition der Azid-Grundkörper *rac*-80–*rac*-87 mit verschiedenen Alkinderivaten (**38a–r**; **97**; **102**; Abb. 23, Seite 174) und anschließender Verseifung zugänglich (Schema 51). Unter Kupfer(I)-Katalyse (CuAAC) stellte ich regioselektiv die 1,4-disubstituierten Triazole *rac*-128–*rac*-135 her, unter Ruthenium(II)-Katalyse (RuAAC) die 1,5-disubstituierten Triazole *rac*-145–*rac*-151.



Schema 51 CuAAC (links) bzw. RuAAC (rechts) der Azid-Grundkörper *rac*-82–*rac*-87 und diversen Alkinen.

Die bei der Azid-Alkin-Cycloaddition zur Darstellung großer Substanzbibliotheken als Reaktionspartner eingesetzten Acetylderivate sind in Abb. 23 (s.u.) zusammengestellt. Ziel war es, zu klären, inwieweit die inhibitorische Potenz an mGAT1–4 der Zielverbindungen – neben Art und Länge des Spacers – von den Substituenten R an der Triazoleinheit beeinflusst ist.

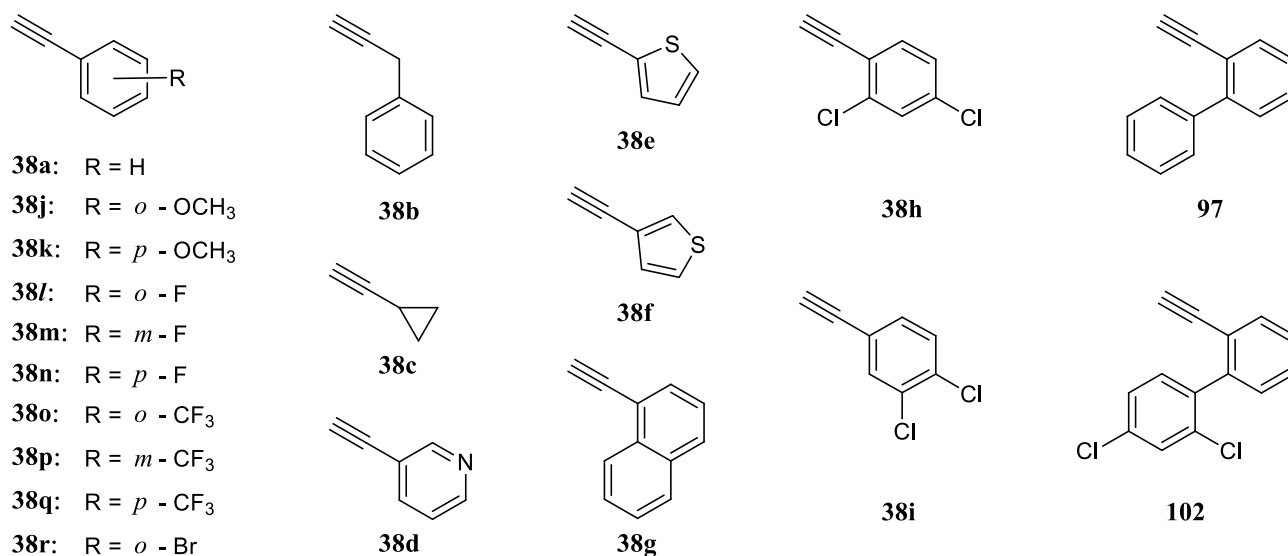
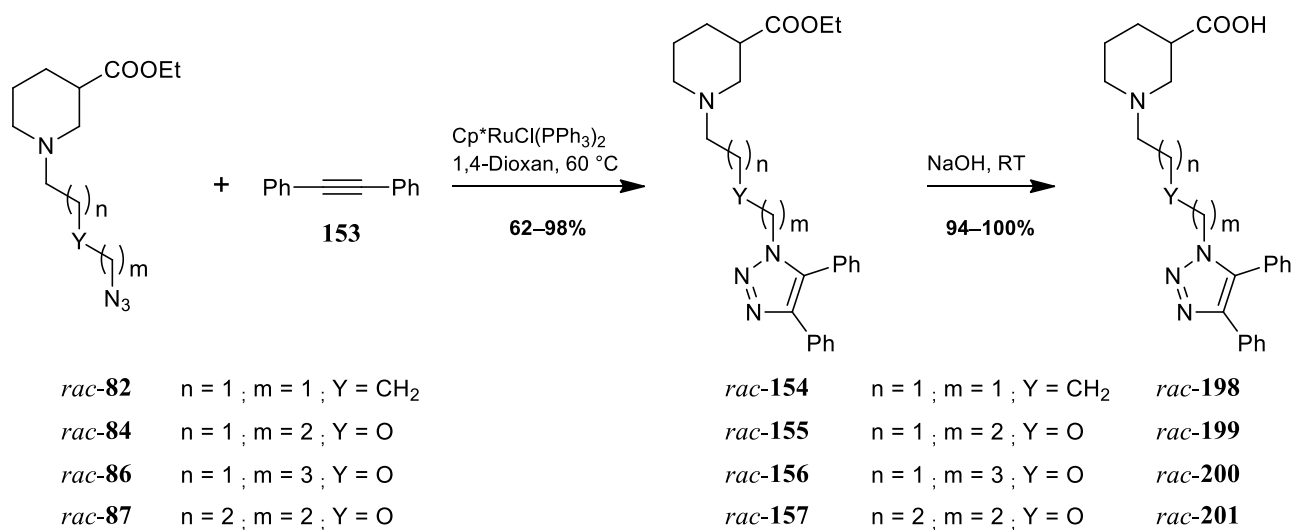


Abb. 23 Bei der Azid-Alkin-Cycloaddition eingesetzte Acetylenderivate **38a–r** sowie **97** und **102**.

Die Verwendung von Ruthenium-Komplexen ermöglicht zudem die Cycloaddition von organischen Aziden und internen Alkinen wie bspw. Diphenylacetylen **153**. Dies machte ich mir zunutze, um einige voll-substituierte Triazolderivate (*rac*-**154**–*rac*-**157**) herzustellen, die nach Spaltung der Esterfunktion die freien Nipicotinsäuren *rac*-**198**–*rac*-**201** lieferten (Schema 52).



Schema 52 RuAAC zur Darstellung der voll-substituierten Triazole *rac*-**154**–*rac*-**157** und ihrer freien Säuren.

Alle hergestellten Nipicotinsäurederivate mit Triazol-1-yl(alkoxy)alkyl-Seitenkette wurden bei uns am Arbeitskreis hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität an mGAT1–4 charakterisiert. Allgemein ist festzuhalten, dass die ebenfalls getesteten Ester-Vorstufen erwartungsgemäß keine nennenswerte inhibitorische Potenz an mGAT1–4 aufweisen. Auch die voll-substituierten Triazolderivate *rac*-**198**–*rac*-**201** (Schema 52) konnten den GABA-Uptake durch die Transporter mGAT1–4 praktisch nicht blockieren.

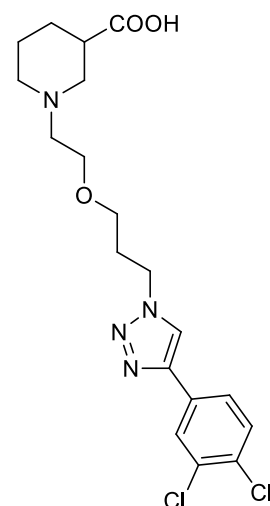
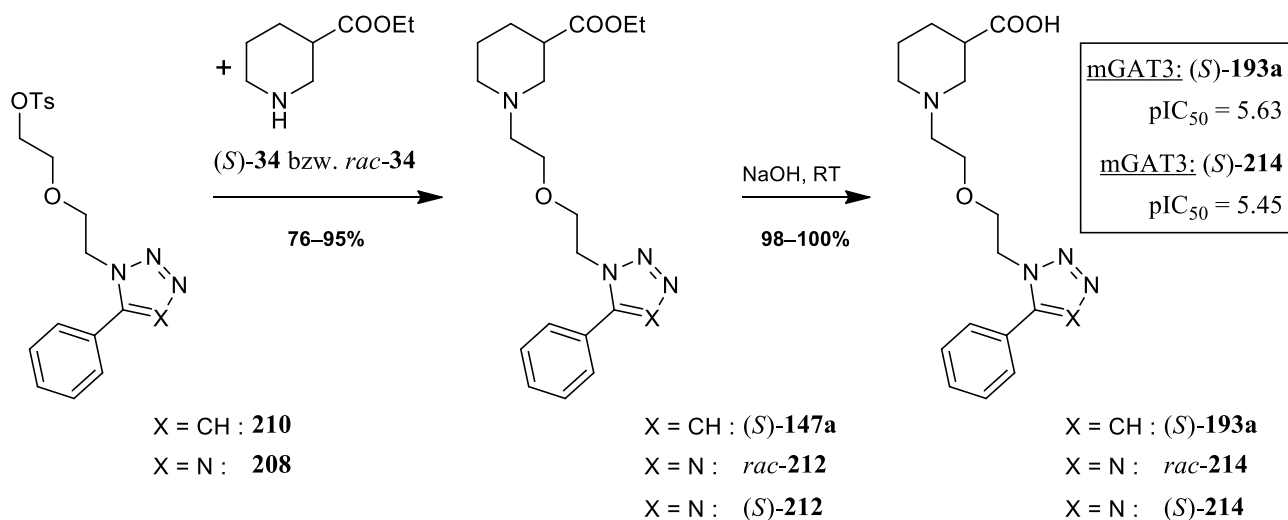
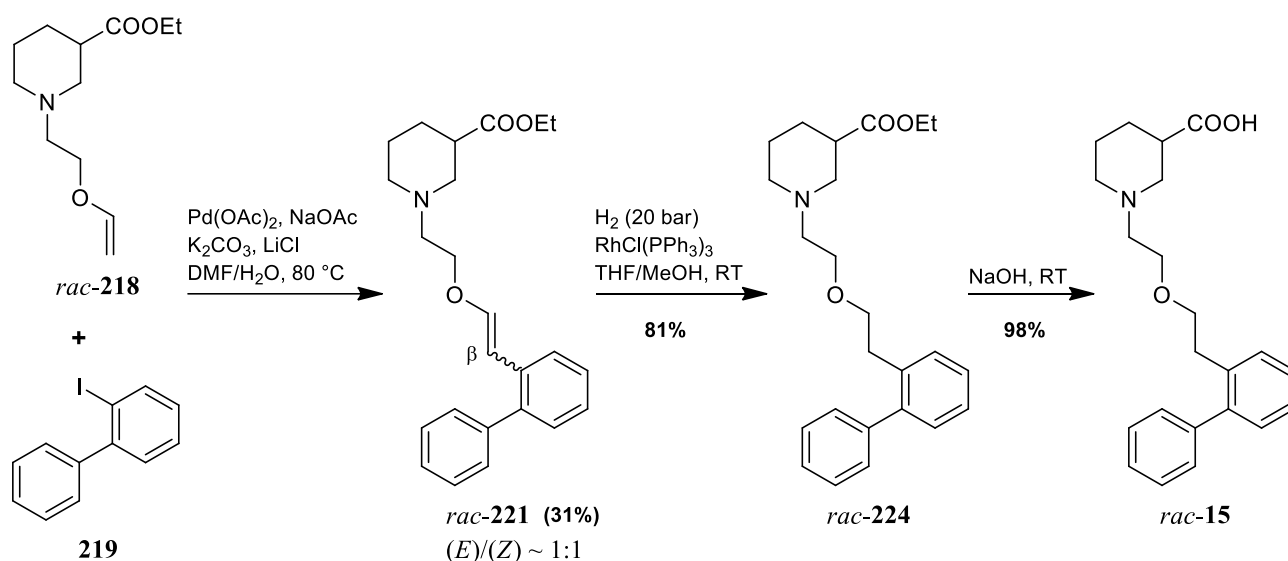


Abb. 24 *rac*-189i.



Schema 53 Synthese des Tetrazol-Analogons von *rac*-**193a** sowie der entsprechenden reinen (*S*)-Enantiomere.

Auch die Referenzverbindung *rac*-**15**, die als Leitstruktur für einen Großteil der von mir hergestellten Verbindungen diente, sollte bei uns am Arbeitskreis an mGAT1–4 getestet werden, da die erstmals von einer dänischen Arbeitsgruppe synthetisierte Verbindung (*R*)-**15** bis dahin nur an Rattensynaptosomen (entspricht hauptsächlich rGAT-1) untersucht worden war ($pIC_{50} = 6.95$) und somit keine Aussage über die Aktivität und v.a. Subtypenselektivität an den murinen GATs möglich war. Ich entwickelte eine neue Syntheseroute, welche die ursprünglich von Andersen *et al.* publizierte Route um zwei Schritte verkürzen konnte. Vorteilhaft ist zudem, dass die ungesättigten Vorstufen *rac*-(*E*)/(*Z*)-**221** (bzw. deren freie Säuren) auch an den GATs getestet werden können (Schema 54).



Schema 54 Neue Syntheseroute zur Darstellung der Referenzverbindung *rac*-**15**.

Der erste Schritt der in Schema 54 (s.o.) dargestellten Syntheseroute, die Palladium-katalysierte Heck-Reaktion des literaturbekannten Vinylethers *rac*-**218** mit 2-Iodbiphenyl (**219**), lieferte ein komplexes Produktgemisch. Bei dem daraus isolierten β -Kupplungsprodukt *rac*-**221** [(*E*)/(*Z*) ~ 1:1] wurde die C-C-Doppelbindung unter Rhodium-Katalyse reduziert, was zur Zwischenverbindung *rac*-**224** führte. Anschließende Spaltung der Esterfunktion des Nipecotinsäurederivats *rac*-**224** lieferte *rac*-**15** nahezu quantitativ.

Die Referenzverbindung *rac*-**15** zeigt erwartungsgemäß eine hohe inhibitorische Potenz an mGAT1 ($pIC_{50} = 7.11$). Vergleicht man *rac*-**15** mit der von mir hergestellte Verbindung (*S*)-**193a**, so wird deutlich, dass der formale Austausch des internen Benzolrings durch die polare Triazoleinheit die inhibitorische Aktivität an mGAT1, mGAT2 und mGAT4 z.T. deutlich erniedrigt, dafür aber an mGAT3 um über eine Zehnerpotenz erhöht. Das Triazolderivat (*S*)-**193a** ist damit einer der potentesten Inhibitoren an mGAT3 ($pIC_{50} = 5.63$) mit einer bisher nicht bekannten Selektivität für diesen Transporter-Subtyp (ca. 15fach gegenüber mGAT1 und 4 sowie > 200fach gegenüber mGAT2, Abb. 24, Seite 177).

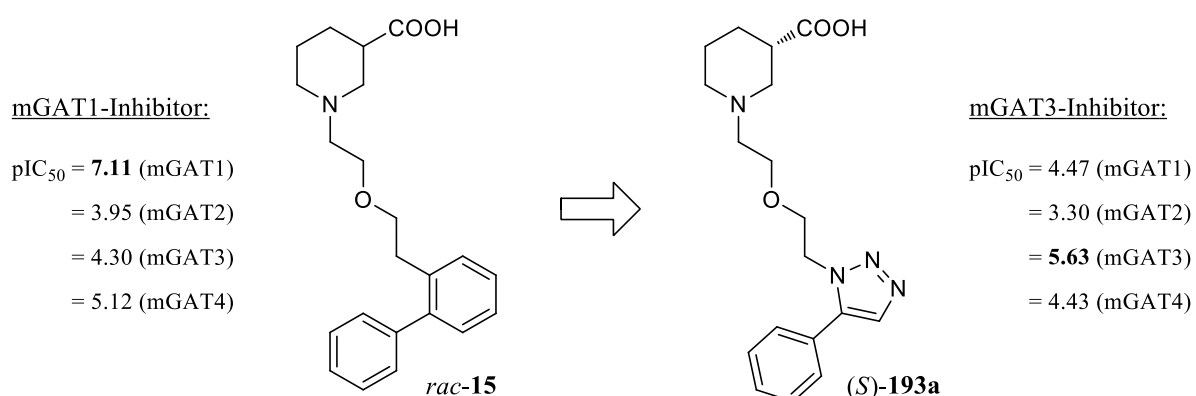


Abb. 24 Der mGAT1-selektive Inhibitor *rac*-**15** und der daraus entwickelte mGAT3-selektive Inhibitor (*S*)-**193a**.

Allgemein lässt sich festhalten, dass im Rahmen dieser Arbeit das Potential der Kupfer- bzw. Ruthenium-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition zum schnellen und effizienten Aufbau von umfangreichen Substanzbibliotheken voll ausgenutzt werden konnte. Unter den von mir hergestellten Nipecotinsäurederivaten mit Triazol-Partialstruktur zeigen einige Verbindungen interessante inhibitorische Aktivitäten an den unterschiedlichen GABA-Transporter-Subtypen. Die Interpretation von detaillierten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen führte u.a. zur Identifizierung des potenten und mGAT3-selektiven Inhibitors (*S*)-**193a**. Die polare Verbindung (*S*)-**193a** kann als wertvolles pharmakologisches Werkzeug bei der Aufklärung der noch unbekannten physiologischen Rolle des GABA-Transporters vom Subtyp 3 (SLC6A13) eingesetzt werden oder als Leitstruktur für die Entwicklung weiterer mGAT3-aktiver Inhibitoren dienen.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

Die Angaben zu den von mir im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchen sind im Nachfolgenden beschrieben und in *englischer Sprache* (US-amerikanisch) verfasst.

6.1 Allgemeine Hinweise

Reaction Conditions:

If not stated otherwise, all reactions were performed in oven-dried glassware under moisture-free conditions and argon atmosphere. All purchased reagents were used without further purification. For the reactions, dried and freshly distilled solvents were used. Dioxane, THF and Et₃N were dried over sodium and CH₂Cl₂ over CaH₂, respectively, and distilled under nitrogen when needed. DMF was purchased from Aldrich and kept in a sealed bottle over molecular sieves (4 Å).

Chromatography:

Thin layer chromatography (TLC) was performed on precoated silica gel F254 glass plates (Merck) detecting fluorescence extinction (254 nm) or staining with Dragendorff's reagent (0.85 g of basic BiNO₃ and 8.0 g of KI in 60 mL H₂O_{dest.} and 10 mL HOAc_{conc.}) or Cerum(IV)-ammoniummolybdate dye (20.0 g of (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4 H₂O and 0.8 g of Ce(SO₄)₂ in 400 mL 5% H₂SO₄), respectively.

For flash column chromatography (FCC), Merck silica gel 60 (mesh 0.040–0.063 mm) was used.

Preparative MPLC was carried out by using a Büchi instrument (C-605 binary pump system, C-630 UV detector (254 nm) and C-660 fraction collector) and a Sepacore glass column B-685 (26 x 230 mm or 35 x 460 mm), equipped with Merck silica gel 60 (mesh 0.015–0.040 mm).

For chromatographic purpose, only distilled solvents were used. Regarding the solvent hexanes (petroleum ether), the fraction collected at 40–80 °C was used. The stated ratios of solvent mixtures are volume based (v/v).

IR spectroscopy:

IR spectra were recorded with a FT-IR spectrometer Paragon 1000 (PerkinElmer) using Spectrum v2.17 software (PerkinElmer) for analysis. The samples were measured as film between NaCl plates or as KBr pellet.

NMR spectroscopy:

NMR spectra were recorded with a JNMR-GX (JEOL, 400 or 500 MHz) spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts were internally referenced to tetramethylsilane (TMS) when using CDCl_3 , to 1,4-dioxane or methanol when using aqueous solutions or to the solvent residual signal itself.^[157] The spectra were analyzed with MestReNova NMR software (MestreLab Research S.L.). The coupling constants are stated with an accuracy of 0.1 Hz. Multiplicity is described as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet...; dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets...). Broadened signals in the ^1H NMR spectra are supplemented by the index “br” (e.g. s_{br} , d_{br} , t_{br}). The signals were assigned to their corresponding atomic nuclei (written in *italic*).

Mass spectrometry:

As mass spectrometer served either a Hewlett–Packard 59827A with 59980B particle beam LC–MS interface [chemical ionization (CH_5^+) or electron impact (70 eV)] or a Thermo Finnigan LTQ FT (electrospray ionization). High resolution mass spectrometry (HRMS) was performed with a Joel JMS GCmate II (EI) or a Thermo Finnigan LTQ FT (ESI) instrument.

Purity testing:

Elemental analysis was done with a Vario Micro Cube (Elementar) for verifying the purity of intermediates and purchased starting materials.

Purity testing of key compounds was carried out by means of analytical HPLC on an Agilent 1100 instrument (G1329A ALS autosampler, G1316A column compartment, G1315B DAD detector, G1312A binary pump, G1322A degasser), equipped with a Lichrospher 100 RP-18 (5 μm) in a LiChroCART 125-4 column, with an isocratic flow of 1 mL/min of phosphate buffer (1 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, pH = 6.4) to CH_3CN 60:40 and was found to be > 95%.

For enantiopure compounds optical rotation was determined with a polarimeter 241 MC (PerkinElmer).

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

GP-1: *Tosylation of Alcohols.*

The alcohol (1 eq) was dissolved in CH_2Cl_2 , Et_3N (1.5 or 3 eq) was added and the mixture cooled in an ice bath. Then, a solution of tosyl chloride (1.2 or 1.5 eq) in CH_2Cl_2 was added dropwise. The mixture was allowed to react overnight (o.n.) while warming up to room temperature (rt). The reaction was quenched with 10 mL water, the two layers were separated and the aqueous phase was extracted with 3 x 2 mL CH_2Cl_2 . The combined organic phases were washed with 1 x 5 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest}}$, dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated. The crude product was purified by FCC or MPLC as indicated.

GP-2: *N-Alkylation with Alkyl Tosylates.*

The tosylate (1 eq) and the secondary amine (3 eq of nipecotic acid ethyl ester (*RS*)-**34** or piperidine **211**) were mixed and stirred at rt. When TLC showed complete consumption of the tosylate, the mixture was filtered over a short silica gel column (Et_2O or EtOAc 100%), in most cases readily giving the pure product. If not, further purification via FCC or MPLC was performed.

GP-3: *N-Alkylation of Ethyl Nipecotate with Alkyl Chlorides.*

The appropriate alkyl chloride (1 eq) was dissolved in acetone ($c \sim 0.35 \text{ M}$) and nipecotic acid ethyl ester (*RS*)-**34** (0.9–1.5 eq) as well as NaI (0.4 eq) and Na_2CO_3 (2.5 eq) were added. The mixture was refluxed under vigorous stirring for the time indicated. Afterwards, $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest}}$ and CH_2Cl_2 were added and the two layers separated. The aqueous phase was further extracted three times with CH_2Cl_2 , the combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated in vacuo. The crude product was purified as mentioned.

GP-4: *Copper(I)-catalyzed Cycloaddition of Azides and Alkynes (CuAAC).*

To a solution ($\sim 0.1 \text{ M}$) of the appropriate azide in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}_{\text{dest}}$ ($v/v = 1:1$), the acetylene derivative (1.0–1.5 eq), sodium ascorbate (0.2 eq) and $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{ H}_2\text{O}$ (0.1 eq) were added. After stirring at ambient temperature for the time indicated, the reaction was quenched by adding NH_3 (2 M in H_2O). The mixture was extracted with 3 x 5 mL CH_2Cl_2 and the combined organic phases were washed with 2 x 10 mL water or brine solution. The organic layer was then dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under reduced pressure. If needed, the crude product was purified by FCC or MPLC.

GP-5: Ruthenium(II)-catalyzed Cycloaddition of Azides and Alkynes (RuAAC).

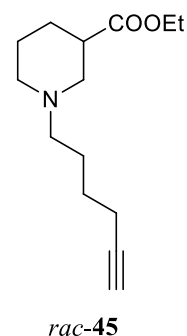
For the RuAAC, the alkyne derivative (1.0–1.5 eq) and the Ruthenium(II)-catalyst $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ **137** (0.02 eq) were dissolved in 1,4-dioxane and stirred for 5–15 min. Then, a solution of the appropriate azide (1.0 eq) in 1,4-dioxane was added slowly and the mixture was stirred at 60 °C mostly overnight. The crude mixture was directly chromatographed on silica gel.

GP-6: Hydrolysis of Ethyl Esters.

The corresponding ester was dissolved in MeOH or EtOH if necessary and treated with aqueous NaOH (2 M; 3 or 6 eq). The mixture was stirred at ambient temperature until TLC monitoring indicated complete cleavage of the ester function. Then, the solution was neutralized with aqueous HCl (2 M; 3 or 6 eq) and phosphate buffer (0.5 mL; 1 M; pH = 7.0). A large excess of CH_2Cl_2 was added, the solution dried with MgSO_4 and filtered. After evaporating the solvent, the neutral amino acid derivative was dissolved in double-distilled water and freeze-dried to yield the desired product as a lyophilisate.

6.3 Experimentelle Angaben**6.3.1 Versuche zu Kapitel 4.1****(*RS*)-Ethyl 1-(hex-5-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-45).**

The synthesis was realized as described in **GP-3**. Therefore, 6-chloro-1-hexyne **44** (2.830 g, 6.060 mL, 50.00 mmol) reacted with ethyl nipecotate *rac*-**34** (7.860 g, 7.767 mL, 50.00 mmol, 1.0 eq) for 62 h in refluxing acetone. Work-up and subsequent filtration over a silica column with Et_2O as eluent gave a pale yellow oil (9.495 g, 80%).

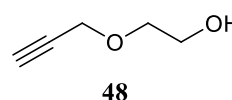


$R_f = 0.35$ (*n*-pentane/ EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3301, 2941, 2865, 2806, 2771, 2117, 1731, 1469, 1446, 1371, 1311, 1273, 1235, 1178, 1152, 1106, 1031, 915, 862, 797 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 24.1 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.44 (qd, $J = 11.9/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.51–1.58 (m, 3 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.58–1.64 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 1.72 (dp, $J = 13.4/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90–1.95 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H; CH_2CCH), 1.97 (td, $J = 11.3/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.13 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.21 (td, $J = 6.9/2.6$ Hz, 2 H; CH_2CCH), 2.35 (dd, $J = 8.3/6.5$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.55 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.76 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz,

1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 22.6 °C): $\delta = 14.34$ (CH_3), 18.45 (CH_2CCH), 24.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.06 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 26.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 27.17 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 42.05 (CHC=O), 53.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.60 (NCH_2CH), 58.39 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.40 (CH_2CH_3), 68.49 (CH_2CCH), 84.52 (CH_2CCH), 174.42 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 238 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 198 (24), 186 (11), 170 (9). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 237.1729; found 237.1740. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237.35): calcd C 70.85, H 9.77, N 5.90; found C 70.26, H 9.71, N 7.71.

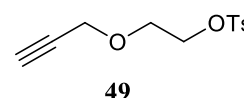
2-(Prop-2-ynyloxy)ethanol (48).

The synthesis was performed as described by Mayer *et al.*^[104] Therefore, a mixture of 3-bromoprop-1-yne **47** (5.948 g, 5.388 mL (80% in toluene), 50.00 mmol) and ethylene glycol **46** (15.518 g, 250.00 mmol, 5 eq) was prepared and cooled to 0 °C. Then, finely pulverized NaOH (1.999 g, 50.00 mmol, 1 eq) was added and the resulting suspension was heated to 40 °C under vigorous stirring for 12 h. The suspension was poured into 50 mL of ice water, washed with 2 x 20 mL *n*-pentane and finally extracted with 3 x 20 mL EtOAc. The combined layers of EtOAc were further washed with 2 x 20 mL brine solution and 1 x 20 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by FCC (hexanes/EtOAc 1:1) to give a colorless liquid (1.631 g, 33%). $R_f = 0.34$ (hexanes/EtOAc 1:1). ^1H and ^{13}C NMR data are in accordance with literature.^[104]



2-(Prop-2-ynyloxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (49).

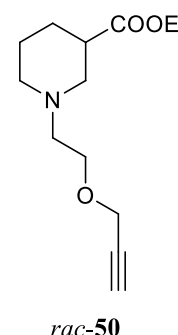
According to **GP-1**, the alcohol **48** (1.631 g, 16.290 mmol) was converted into the corresponding tosylate **49** in 20 h. Purification by FCC (hexanes/EtOAc 3:1) gave the product as a slightly yellow oil (3.545 g, 86%). $R_f = 0.40$ (hexanes/EtOAc 3:1). ^1H and ^{13}C NMR data are in accordance with literature.^[104]



(*RS*)-Ethyl 1-[2-(prop-2-ynyloxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-50).

According to **GP-2**, the tosylate **49** (2.543 g, 10.00 mmol) was stirred with an excess of ethyl nipecotate *rac*-**34** (4.716 g, 30.00 mmol, 3 eq) for 25 h to yield a pale yellow oil (2.265 g, 95%) after filtration over a short silica column with Et_2O as eluent.

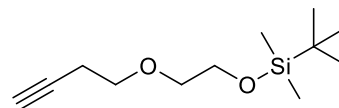
$R_f = 0.18$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3267, 2941, 2863, 2794, 2114, 1729, 1619, 1467, 1443, 1370, 1353, 1310, 1273, 1223, 1180, 1155, 1102, 1031, 950, 916, 863, 786, 661$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 19.6 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J =$



7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.42 (qd, $J = 12.1/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.56–1.66 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.72 (dp, $J = 13.5/3.7$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.95 (dq, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.02 (td, $J = 11.3/2.8$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.18 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H; CH₂CCH), 2.60 (tt, $J = 10.8/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.63 (td, $J = 5.7/2.6$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 2.85 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.06 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H; CH₂CCH) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 17.9 °C): $\delta = 14.30$ (CH₃), 24.60 (CH₂CH₂CH), 27.00 (CH₂CH₂CH), 41.86 (CHC=O), 54.09 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.84 (NCH₂CH), 58.10 (OCH₂CH₂), 58.35 (CH₂CCH), 60.39 (CH₂CH₃), 67.23 (OCH₂CH₂), 74.55 (CH₂CCH), 79.82 (CH₂CCH), 174.32 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 240 (100, [M+H]⁺), 194 (24), 184 (9), 170 (62). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₁₃H₂₁NO₃, 239.1521; found 239.1526. C₁₃H₂₁NO₃ (239.31): calcd C 65.25, H 8.84, N 5.85; found C 65.19, H 8.55, N 5.97.

[2-(But-3-ynloxy)ethoxy](*tert*-butyl)dimethylsilane (53).

For the reaction, initially 2-bromoethanol was protected following a literature procedure^[107] to obtain TBS-protected 2-bromoethanol **52**



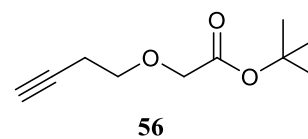
53

(yield 89%). Then, but-3-yn-1-ol **51** (140 mg, 151 μ L, 2.00 mmol) was added dropwise at 0 °C to a suspension of NaH (88 mg (60%-wt in mineral oil), 2.20 mmol, 1.1 eq) in 3 mL dried DMF. When gas formation had ended, **52** (478 mg, 2.00 mmol, 1 eq) was added slowly and the mixture was stirred for 64 h, allowing to warm-up to rt. After quenching with 7 mL of phosphate buffer (pH = 7.0, 1.0 M), the mixture was extracted with 3 x 3 mL *n*-pentane. The organic layers were further washed with 2 x 3 mL brine solution, dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was carefully removed at the rotary evaporator to give the crude product, which was purified by multiple FCC (*n*-pentane/EtOAc 19:1) to yield a colorless liquid (67 mg, 15%).

$R_f = 0.55$ (*n*-pentane/EtOAc 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3314, 2955, 2929, 2885, 2858, 2122, 1472, 1463, 1388, 1361, 1329, 1294, 1255, 1143, 1107, 1066, 1006, 939, 835, 812, 777, 715$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.6 °C, TMS): $\delta = 0.07$ (s, 6 H; Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9 H; C(CH₃)₃), 1.98 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H; CH), 2.47 (td, $J = 7.0/2.7$ Hz, 2 H; CH₂CCH), 3.55 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H; CH₂CH₂OSi), 3.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CCH), 3.77 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H; CH₂OSi) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 18.3 °C): $\delta = -5.14$ (2 C; Si(CH₃)₂), 18.49 (C(CH₃)₃), 19.98 (CH₂CCH), 26.04 (3 C; C(CH₃)₃), 62.83 (CH₂OSi), 69.35 (CH), 69.52 (CH₂CH₂CCH), 72.52 (CH₂CH₂OSi), 81.45 (CCH) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 246.3 (100%), 229.2 ([M+H]⁺), 213.1, 159.2. HRMS (EI⁺, 70 eV): [M-*t*Bu]⁺ calcd for C₈H₁₅O₂Si, 171.084; found 171.084.

***Tert*-butyl 2-(but-3-ynyloxy)acetate (**56**).**

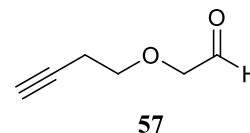
The synthesis was carried out via *phase transfer catalysis* (PTC) as described by Burke *et al.*^[108] Therefore, *tert*-butyl bromoacetate **55** (1.951 g, 1.478 mL, 10.00 mmol), but-3-yn-1-ol **51** (701 mg, 757 μ L, 10.00 mmol, 1 eq) and tetrabutylammonium hydrogensulfate (340 mg, 1.00 mmol, 0.1 eq) were put in 20.0 mL benzene. Then, 10.0 mL of an aqueous NaOH solution (40%-wt) was added and the mixture heavily stirred for 14 h. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with 3 x 10 mL *n*-pentane. The organic layers were further washed with 3 x 10 mL H₂O_{dest.}, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure, readily giving the desired product **56** as a colorless oil (1.716 g, 93%).



R_f = 0.44 (*n*-pentane/EtOAc 19:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3289, 2979, 2924, 2121, 1747, 1458, 1431, 1394, 1368, 1304, 1229, 1163, 1135, 1071, 1027, 943, 846, 779, 749, 731 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 15.7 °C, TMS): δ = 1.48 (s, 9 H; C(CH₃)₃), 2.01 (t, J = 2.7 Hz, 1 H; CH), 2.54 (td, J = 7.0/2.7 Hz, 2 H; CH₂CCH), 3.68 (t, J = 7.0 Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 4.02 (s, 2 H; CH₂C=O) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 18.1 °C): δ = 19.94 (CH₂CCH), 28.21 (3 C; C(CH₃)₃), 68.93 (CH₂C=O), 69.59 (2 C; CH; OCH₂CH₂), 81.05 (CCH), 81.86 (C(CH₃)₃), 169.55 (C=O) ppm. MS: not detectable.

2-(But-3-ynyloxy)acetaldehyde (57**).**

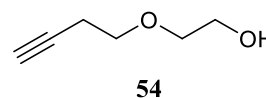
A solution of the *tert*-butyl ester **53** (150 mg, 0.814 mmol) in 10 mL THF_{abs.} was prepared and cooled down to -78 °C. Then, diisobutylaluminium hydride (1.696 mL (1.2 M solution in toluene), 2.035 mmol, 2.5 eq) was added dropwise over a period of 30 min. After stirring for 1 h at -78 °C, EtOH (2 mL) was added and the mixture stirred for further 30 min while warming to 0 °C. The mixture was diluted with 40 mL EtOAc and 1 mL of sat. NH₄Cl solution and then MgSO₄ was added. The precipitate was filtered off and the solution purified by FCC (*n*-pentane/EtOAc 19:1 \rightarrow 4:1) to give a solution of **57** [\sim 60 mg, \sim 66% (calcd by ¹H NMR)], which was used directly for the next step due to the volatility of **57**.



For one small fraction, the solvent was carefully removed (atmospheric pressure) and the sample analyzed: R_f = 0.22 (hexanes/EtOAc 3:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21 °C, TMS): δ = 2.00 (t, J = 2.7 Hz, 1 H, CCH), 2.52 (td, J = 6.7/2.7 Hz, 2 H, OCH₂CH₂), 3.67 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, OCH₂CH₂), 4.13 (d, J = 0.8 Hz, 2 H, CH₂C=O), 9.72 (t, J = 0.8 Hz, 1 H, HC=O). Data found match with literature.^[110]

2-(But-3-ynyloxy)ethanol (54).

The synthesis of 2-(But-3-ynyloxy)ethanol **54**, which was already previously described in literature, but not characterized, was achieved by two new different routes:



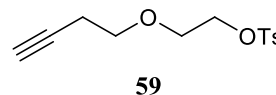
Route A: The TBS-protected precursor **53** (850 mg, 3.721 mmol) was dissolved in 10 mL THF and tetrabutylammonium fluoride trihydrate (3.522 g, 11.164 mmol, 3 eq) was added. After stirring at rt for 63 h, 10 mL water and 10 mL of sat. NaHCO₃ solution, respectively, were added, the layers separated and the aqueous phase was extracted with 3 x 10 mL Et₂O. The combined organic layers were further washed with 20 mL sat. NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by FCC (hexanes/EtOAc 2:1) gave a nearly colorless liquid (173 mg, 41%).

Route B: A solution of the *tert*-butyl ester **56** (751 mg, 4.076 mmol) in 5 mL THF_{abs.} was added slowly to a suspension of LiAlH₄ (232 mg, 6.114 mmol, 1.5 eq) in 15 mL THF_{abs.} at 0 °C. The mixture was stirred o.n. (14 h) while warming to rt. The reaction was carefully quenched with 10 mL H₂O_{dest.} and extracted with 3 x 5 mL CH₂Cl₂. The organic layers were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo to yield a colorless liquid (438 mg, 94%).

54: R_f = 0.17 (*n*-pentane/Et₂O 1:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3379 (br), 2922, 2852, 1642, 1603, 1561, 1501, 1485, 1438, 1352, 1287, 1252, 1098, 1037, 930, 876, 834, 811, 783, 758 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.1 °C, TMS): δ = 2.01 (t, J = 2.7 Hz, 1 H; CH), 2.22 (sbr, 1 H; OH), 2.50 (td, J = 6.8/2.7 Hz, 2 H; CH₂CCH), 3.59–3.62 (m, 2 H; CH₂CH₂OH), 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2 H; CH₂CH₂CCH), 3.72–3.78 (m, 2 H; CH₂OH) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.4 °C): δ = 19.96 (CH₂CCH), 61.82 (CH₂OH), 69.18 (CH₂CH₂CCH), 69.56 (CH), 72.13 (CH₂CH₂OH), 81.38 (CCH) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 115 (96, [M+H]⁺), 107 (44), 101 (100). HRMS: not detectable. C₆H₁₀O₂ (114.15): calcd C 63.14, H 8.83; found C 62.59, H 8.65.

2-(But-3-ynyloxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (59).

According to **GP-I**, the alcohol **54** (3.086 g, 27.035 mmol) was converted into the corresponding tosylate **59** in 19 h. Purification via FCC (hexanes/EtOAc 3:1) gave the product as a colorless oil (5.510 g, 76%).



R_f = 0.37 (hexanes/EtOAc 3:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3288 (br), 3065, 2952, 2921, 2872, 2587, 2120, 1925, 1656, 1597, 1495, 1452, 1400, 1355, 1307, 1291, 1244, 1211, 1189, 1176, 1130, 1096, 1013, 922, 814, 804, 772, 662 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.4 °C, TMS): δ = 1.98 (t, J = 2.6 Hz, 1 H; CH₂CCH), 2.39 (td, J = 6.9/2.5 Hz, 2 H; CH₂CCH), 2.45 (s, 3 H; CH₃), 3.53 (t, J = 6.9 Hz, 2 H;

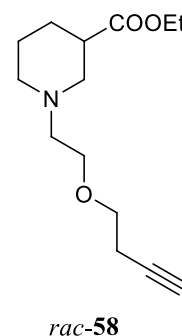
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 3.64–3.70 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}$), 4.14–4.18 (m, 2 H; CH_2OS), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.5 °C): $\delta = 19.73$ (CH_2CCH), 21.68 (CH_3), 68.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}$), 69.21 (CH_2OS), 69.34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 69.52 (CH_2CCH), 80.98 (CH_2CCH), 128.00 (2 C; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.88 (2 C; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.88 (SC_{ar}), 144.94 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 269 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 229 (37), 217 (66), 199 (94), 155 (75). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$, 268.0769 found 268.0761.

(*RS*)-Ethyl 1-[2-(but-3-ynyloxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-58).

The synthesis of the starting material *rac*-58 was achieved by two different routes:

Route A: The aldehyde **57** (123 mg, 1.100 mmol) was dissolved in 5 mL MeOH_{abs} .

(containing molecular sieve 4 Å) and nipecotic acid ethyl ester (346 mg, 342 μL , 2.200 mmol, 2 eq) was added dropwise. After stirring for 30 min, the solution was cooled in an ice bath and sodium cyanoborohydride (76 mg, 1.210 mmol, 1.1 eq) added. The mixture was stirred o.n. (13 h) while warming to rt. Then, 10 mL CH_2Cl_2 , 5 mL of sat. NaHCO_3 solution and 2 mL NaOH (2 M in H_2O), respectively, were



added, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with 3 x 5 mL CH_2Cl_2 . The combined organic layers were further washed with 10 mL sat. NaHCO_3 solution and 10 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. After purification by multiple FCC (hexanes/ EtOAc 1:1 and 3:1), the product was obtained as a slightly yellow oil (84 mg, 30%).

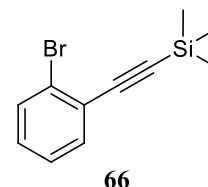
Route B: According to **GP-2**, the tosylate **59** (5.51 g, 20.53 mmol) was stirred with an excess of nipecotic acid ethyl ester (9.68 g, 61.60 mmol, 3 eq) for 18 h to yield a colorless oil (4.23 g, 81%) after filtration over a short silica column with Et_2O as eluent.

rac-58: $R_f = 0.22$ (hexanes/ EtOAc 3:2). IR (film): $\tilde{\nu} = 3290, 2941, 2866, 2799, 2590, 2121, 1730, 1467, 1451, 1370, 1310, 1273, 1225, 1180, 1155, 1117, 1030, 966, 948, 863, 788$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.4 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.42 (qd, $J = 12.0/4.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.54–1.66 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.94 (dq, $J = 12.8/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.99 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H; CH_2CCH), 2.05 (td, $J = 11.2/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.20 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.47 (td, $J = 7.0/2.6$ Hz, 2 H; CH_2CCH), 2.54–2.61 (m, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.84 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.05 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 3.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.0 °C): $\delta = 14.25$ (CH_3), 19.78 (CH_2CCH), 24.56 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.82 ($\text{CHC}=\text{O}$), 54.11 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.83 (NCH_2CH), 57.98 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.31 (CH_2CH_3), 68.61 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.12 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 69.38 (CH_2CCH), 81.31 (CH_2CCH),

174.21 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) *m/z* (%): 254 (100, [M+H]⁺), 214 (8), 184 (17), 170 (29). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₁₄H₂₃NO₃, 253.1678; found 253.1698.

1-Bromo-2-(2-trimethylsilylethynyl)benzene (66).

The synthesis was achieved by applying slightly changed procedures described in literature.^[102-103]



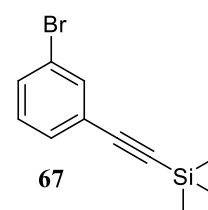
Therefore, a solution of 1-bromo-2-iodobenzene (2.83 mg, 10.0 mmol) and trimethylsilylacetylene (1.08 g, 11.0 mmol, 1.1 eq) in 50 mL Et₃N was prepared and put into an ultrasonic bath for 5 min. It was transferred into a round bottom flask, then argon bubbled through for another 5 min before addition of the catalysts Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (122 mg, 0.15 mmol, 0.015 eq) and CuI (48 mg, 0.25 mmol, 0.025 eq). After stirring at rt for 2 h, the reaction was quenched by adding 50 mL of an aqueous saturated NH₄Cl solution. The two layers were separated and the aqueous phase was extracted with 3 x 20 mL CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with 2 x 20 mL H₂O_{dest}, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by FCC and MPLC on silica gel with *n*-pentane as eluent to afford **66** as a colorless liquid (2.23 g, 88%).

*R*_F = 0.43 (*n*-pentane 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3067, 2960, 2899, 2163, 1585, 1558, 1466, 1434, 1423, 1250, 1220, 1120, 1046, 1027, 944, 865, 843, 754, 711, 700, 670, 640 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 18.2 °C, TMS): δ = 0.28 (s, 9 H; Si(CH₃)₃), 7.13–7.19 (m, 1 H; OCH₂CH₂; BrC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.24 (td, *J* = 7.6/1.3 Hz, 1 H; BrC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.49 (ddd, *J* = 7.8/1.8/0.4 Hz, 1 H; BrC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.57 (ddd, *J* = 8.0/1.3/0.4 Hz, 1 H; BrC_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 20.1 °C): δ = -0.03 (3 C, Si(CH₃)₃), 99.77 (SiCC), 103.14 (SiCC), 125.36 (BrC_{ar}C_{ar}), 125.90 (BrC_{ar}), 127.02 (BrC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 129.70 (BrC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.49 (BrC_{ar}CH_{ar}), 133.76 (BrC_{ar}C_{ar}CH_{ar}) ppm. MS: not detectable. C₁₁H₁₃BrSi (253.22): calcd C 52.18, H 5.17; found C 52.09, H 5.19.

Analytical data are in accordance with literature.^[158]

1-Bromo-3-(2-trimethylsilylethynyl)benzene (67).

The synthesis was achieved by applying slightly changed procedures described in literature.^[102-103]



Therefore, a solution of 1-bromo-3-iodobenzene (2.83 mg, 10.0 mmol) and trimethylsilylacetylene (1.08 g, 11.0 mmol, 1.1 eq) in 50 mL Et₃N was prepared and put into an ultrasonic bath for 5 min. It was transferred into a round bottom flask, then argon bubbled through for another 5 min before addition of the catalysts Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (122 mg,

0.15 mmol, 0.015 eq) and CuI (48 mg, 0.25 mmol, 0.025 eq). After stirring at rt for 2 h, the reaction was quenched by adding 50 mL of an aqueous saturated NH₄Cl solution. The two layers were separated and the aqueous phase was extracted with 3 x 20 mL CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with 2 x 20 mL H₂O_{dest}, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Filtration over a short silica column gave the product **67** as a colorless liquid (2.47 g, 98%). $R_f = 0.42$ (*n*-pentane 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3064, 2960, 2898, 2163, 1590, 1559, 1471, 1453, 1403, 1250, 1089, 1080, 1066, 955, 874, 842, 781, 760, 680, 643 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.9 °C): $\delta = 0.26$ (s, 9 H; Si(CH₃)₃), 7.17 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H; BrC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.39 (dt, $J = 7.7/1.2 \text{ Hz}$, 1 H; BrC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.45 (ddd, $J = 8.1/2.0/1.0 \text{ Hz}$, 1 H; BrC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.63 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H; BrC_{ar}CH_{ar}C_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 18.8 °C): $\delta = -0.02$ (3 C, Si(CH₃)₃), 95.99 (SiCC), 103.39 (SiCC), 122.14 (C_{ar}), 125.22 (C_{ar}), 129.78 (BrC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.58 (BrC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 131.76 (BrC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 134.82 (BrC_{ar}CH_{ar}C_{ar}) ppm. MS: not detectable. C₁₁H₁₃BrSi (253.22): calcd C 52.18, H 5.17; found C 52.09, H 5.22.

Analytical data are in accordance with literature.^[159]

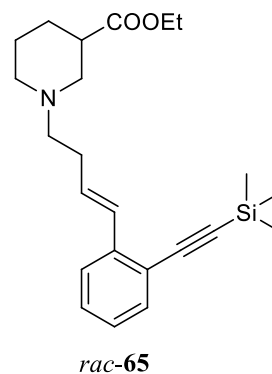
(*RS*)-Ethyl 1-{(*E*)-4-[2-(trimethylsilylethynyl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-65).

(*RS*)-Ethyl 1-[(*E*)-4-(2-{[2-(trimethylsilylethynyl)phenyl]ethynyl}phenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-71).

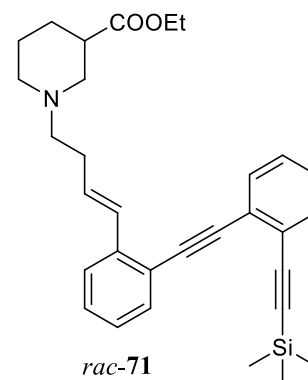
For the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, a solution of the bromide **66** (1.114 g, 4.40 mmol, 1.1 eq) in 4 mL 1,4-dioxane_{abs.} was transferred into a Schlenk tube containing K₂CO₃ (1.659 g, 12.0 mmol, 3.0 eq) as a base and 4 mL H₂O_{dest.}. Nitrogen was bubbled through the mixture for 5 min and then the catalyst Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (163 mg, 0.20 mmol, 0.05 eq) was added. After stirring for another 5 min, a solution of the boronic acid derivate *rac*-42^[77] (1.349 g, 4.00 mmol) in 4 mL 1,4-dioxane_{abs.} was added slowly. The Schlenk tube was put in an oil bath (40 °C) and the mixture stirred o.n. (16 h). Then, it was diluted with CH₂Cl₂ and H₂O_{dest.}, the resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with 3 x 10 mL CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was filtered over a short silica column with (EtOAc 100%) and chromatographed via MPLC (hexanes/EtOAc gradient) to yield *rac*-65 as a pale yellow oil (1.199 g, 78%).

One fraction of the first MPLC run contained the byproduct *rac*-71, which was isolated as a brownish oil after another MPLC run (hexanes/EtOAc gradient) and characterized as well.

rac-**65**: $R_f = 0.44$ (hexanes/EtOAc 2:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3060, 3025, 2955, 2854, 2804, 2770, 2153, 1731, 1648, 1594, 1473, 1446, 1370, 1310, 1249, 1224, 1179, 1152, 1135, 1097, 1033, 966, 867, 843, 757, 698, 646 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.0 °C, TMS): $\delta = 0.27$ (s, 9 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.25 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_2CH_3), 1.46 (qd, $J = 12.0/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.55–1.65 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.75 (dp, $J = 13.3/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.96 (dq, $J = 13.1/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.05 (td, $J = 11.1/2.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.21 (t, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.58 (tt, $J = 10.7/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.43–2.49 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.51–2.56 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.84 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.05 (dbr, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 6.29 (dt, $J = 16.0/6.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.91 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.13 (td, $J = 7.6/1.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.24 (td, $J = 8.0/1.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.42 (dd, $J = 7.7/1.3 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.48 (dbr, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.2 °C): $\delta = 0.18$ (3 C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.35 (CH_2CH_3), 24.79 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.15 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.97 (CHCHCH_2), 42.06 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.88 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.59 (NCH_2CH), 58.57 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.44 (CH_2CH_3), 99.03 (SiCC), 103.82 (SiCC), 121.23 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 124.70 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 126.64 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.71 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.98 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.52 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 132.86 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 139.58 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 174.38 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 384.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 227.1, 170.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{Si}$, 384.2359; found 384.2349.



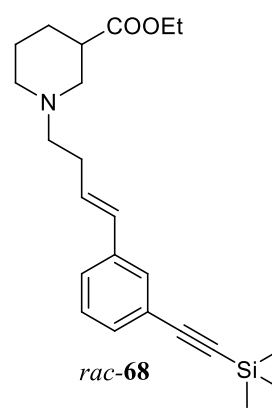
rac-**71**: $R_f = 0.32$ (hexanes/EtOAc 2:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3060, 3024, 2953, 2854, 2804, 2770, 2215, 2153, 1731, 1648, 1595, 1485, 1469, 1446, 1370, 1311, 1249, 1211, 1179, 1152, 1136, 1098, 1034, 966, 874, 843, 757, 698, 643 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.5 °C, TMS): $\delta = 0.24$ (s, 9 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.25 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_2CH_3), 1.44 (qd, $J = 12.4/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.53–1.64 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73 (dp, $J = 13.3/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.95 (dq, $J = 12.6/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.04 (td, $J = 11.3/2.3 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (t, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.44–2.63 (m, 5 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.83 (dbr, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.05 (dbr, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 6.32 (dt, $J = 15.9/6.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.05 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.19 (tbr, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.27–7.34 (m, 3 H; CH_{ar}), 7.49–7.57 (m, 4 H; CH_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.7 °C): $\delta = 0.11$ (3 C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.35 (CH_2CH_3), 24.76 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.14 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.12 (CHCHCH_2), 42.04 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.81



(NCH₂CH₂CH₂), 55.51 (NCH₂CH), 58.56 (CHCHCH₂CH₂), 60.46 (CH₂CH₃), 92.16 (C_{ar}CCC_{ar}), 92.53 (C_{ar}CCC_{ar}), 98.76 (SiCC), 103.65 (SiCC), 121.42 (C_{ar}C_{ar}CH), 124.78 (CH_{ar}C_{ar}CH), 125.59 (C_{ar}), 126.34 (C_{ar}), 126.72 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 127.99 (CH_{ar}), 128.36 (CH_{ar}), 128.67 (CH_{ar}), 129.19 (C_{ar}CHCH), 130.55 (C_{ar}CHCH), 131.85 (CH_{ar}), 132.46 (CH_{ar}), 132.94 (CH_{ar}), 139.15 (C_{ar}CHCH), 174.40 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) *m/z* (%): 484 (100, [M+H]⁺), 170 (100), 156 (3). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₈NO₂Si, 484.2672; found 484.2664.

(*RS*)-Ethyl 1-{(*E*)-4-[3-(trimethylsilylethynyl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate
(*rac*-**68**).

For the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, a solution of the bromide **67** (2.228 g, 8.80 mmol, 1.1 eq) in 8 mL 1,4-dioxane_{abs.} was transferred into a Schlenk flask containing K₂CO₃ (3.317 g, 24.0 mmol, 3.0 eq) as a base and 8 mL H₂O_{dest.}. Nitrogen was bubbled through the mixture for 5 min and then the catalyst Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (327 mg, 0.40 mmol, 0.05 eq) was added. After stirring for another 5 min, a solution of the boronic acid derivate *rac*-**42**^[77] (2.698 g, 8.00 mmol) in 8 mL 1,4-dioxane_{abs.} was added slowly. The flask was put in an oil bath (40 °C) and the mixture stirred o.n. (16 h). Then, it was diluted with CH₂Cl₂ and H₂O_{dest.}, the resulting layers were separated and the aqueous phase was extracted with 3 x 10 mL CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by FCC (hexanes/EtOAc 3:1) to yield *rac*-**68** as a brownish oil (2.448 g, 80%).

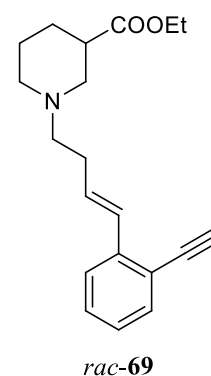


R_f = 0.23 (hexanes/EtOAc 2:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3361, 3022, 2955, 2854, 2804, 2154, 1731, 1650, 1596, 1573, 1468, 1445, 1370, 1307, 1249, 1208, 1178, 1152, 1135, 1098, 1032, 963, 931, 893, 843, 783, 759, 688 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.6 °C, TMS): δ = 0.25 (s, 9 H; Si(CH₃)₃), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₂CH₃), 1.45 (qd, J = 11.9/3.8 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.53–1.65 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.75 (dp, J = 13.3/3.6 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.96 (dq, J = 12.8/3.8 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.04 (td, J = 11.1/2.6 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.20 (t, J = 10.6 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.37–2.45 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.53–2.46 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.58 (tt, J = 10.6/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.81 (d_{br}, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.04 (d_{br}, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 6.21 (dt, J = 15.9/6.8 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.37 (d, J = 15.9 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.25–7.28 (m, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.30 (dt, J = 7.3/1.5 Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.45 (t, J = 1.6 Hz, 1 H; C_{ar}CH_{ar}C_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 18.7 °C): δ = 0.11 (3 C; Si(CH₃)₃), 14.35 (CH₂CH₃), 24.74 (NCH₂CH₂CH₂), 27.11 (NCH₂CH₂CH₂), 30.73 (CHCHCH₂), 42.00 (CHC=O), 53.85

(NCH₂CH₂CH₂), 55.45 (NCH₂CH), 58.54 (CHCHCH₂CH₂), 60.47 (CH₂CH₃), 94.07 (SiCC), 105.21 (SiCC), 123.32 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 126.38 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 128.48 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 129.48 (C_{ar}CHCH), 129.55 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 130.20 (C_{ar}CHCH), 130.52 (CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 137.77 (C_{ar}CHCH), 174.37 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 384.5 (100, [M+H]⁺), 312.2 (23), 288.0 (10), 212.3 (10), 186.4 (7), 149.1 (16). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₄NO₂Si, 384.2359; found 384.2352.

(*RS*)-Ethyl 1-[(*E*)-4-(2-ethynylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-69).

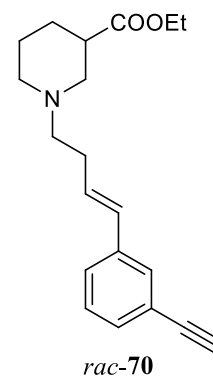
Deprotection of the TMS-protected acetylene derivate *rac*-65 was achieved by dissolving *rac*-65 (1.170 g, 3.050 mmol) in 15 mL EtOH, adding K₂CO₃ (1.265 g, 9.150 mmol, 3 eq) and stirring for 4 h at rt. The mixture was then filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the deprotected alkyne *rac*-69 (0.950 g, 100%) quantitatively.



$R_f = 0.42$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3294, 3060, 3024, 2939, 2854, 2805, 2771, 2100, 1727, 1648, 1473, 1444, 1371, 1306, 1180, 1151, 1097, 1032, 966, 862, 755 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21.5 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.45 (qd, $J = 12.1/4.0$ Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.54–1.64 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.75 (dp, $J = 13.5/3.7$ Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.96 (dq, $J = 13.1/3.9$ Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.05 (td, $J = 11.1/2.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.21 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.44–2.49 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.51–2.55 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.58 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.82 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.05 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.31 (s, 1 H; C_{ar}CCH), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 6.29 (dt, $J = 15.9/6.8$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.93 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.15 (tbr, $J = 7.6$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 7.28 (tbr, $J = 7.7$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.46 (dbr, $J = 7.7$ Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}CH) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 22.8 °C): $\delta = 14.35$ (CH₃), 24.80 (NCH₂CH₂CH₂), 27.15 (NCH₂CH₂CH₂), 30.94 (CHCHCH₂), 42.08 (CHC=O), 53.84 (NCH₂CH₂CH₂), 55.49 (NCH₂CH), 58.52 (CHCHCH₂CH₂), 60.45 (CH₂CH₃), 81.68 (C_{ar}CCH), 82.31 (C_{ar}CCH), 120.28 (C_{ar}C_{ar}CH), 124.73 (CH_{ar}C_{ar}CH), 126.74 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 128.80 (C_{ar}CHCH), 129.90 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 130.93 (C_{ar}CHCH), 133.23 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 139.87 (C_{ar}CHCH), 174.42 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 312 (94, [M+H]⁺), 266 (5), 184 (4), 170 (100). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₂₀H₂₅NO₂, 311.885; found 311.887.

(*RS*)-Ethyl 1-[(*E*)-4-(3-ethynylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-70).

Deprotection of the TMS-protected acetylene derivate *rac*-68 was achieved by dissolving *rac*-68 (2.357 g, 6.144 mmol) in 35 mL EtOH, adding K₂CO₃ (2.548 g, 18.433 mmol, 3 eq) and stirring for 4 h at rt. The mixture was then filtered and the solvent removed under reduced pressure to give the deprotected alkyne *rac*-70 (1.908 g, 100%) quantitatively.

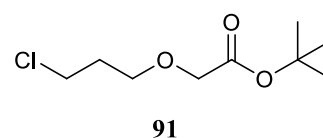
*rac*-70

$R_f = 0.44$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3289, 3022, 2940, 2853, 2804, 2107, 1728, 1649, 1595, 1574, 1468, 1445, 1370, 1311, 1274, 1180, 1152, 1135, 1105, 1032, 964, 895, 862, 787, 688 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 18.8 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.45 (qd, $J = 12.0/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.55–1.64 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.75 (dp, $J = 13.4/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.96 (dq, $J = 13.0/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.04 (td, $J = 11.1/2.5 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.20 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.39–2.45 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.48–2.53 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.58 (tt, $J = 10.7/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.81 (dbr, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.04 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.06 (s, 1 H; C_{ar}CCH), 4.13 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 6.22 (dt, $J = 15.9/6.8 \text{ Hz}$, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.38 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.24 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.30–7.34 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.47 (t, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H; C_{ar}CH_{ar}C_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.6 °C): $\delta = 14.35$ (CH₃), 24.75 (NCH₂CH₂CH₂), 27.12 (NCH₂CH₂CH₂), 30.73 (CHCHCH₂), 42.03 (CHC=O), 53.85 (NCH₂CH₂CH₂), 55.48 (NCH₂CH), 58.51 (CHCHCH₂CH₂), 60.45 (CH₂CH₃), 70.10 (C_{ar}CCH), 83.78 (C_{ar}CCH), 122.35 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 126.61 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 128.59 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 129.75 (2 C; C_{ar}CHCH; C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 130.08 (C_{ar}CHCH), 130.66 (CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 137.95 (C_{ar}CHCH), 174.35 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 312 (100, [M+H]⁺), 288 (2), 170 (1), 156 (1). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₆NO₂, 312.1964; found 312.1958.

***Tert*-butyl 2-(3-chloropropoxy)acetate (91).**

The synthesis was carried out via *phase transfer catalysis* (PTC).

Therefore, *tert*-butyl bromoacetate **55** (9.75 g, 50.00 mmol), but-3-yn-1-ol **51** (4.82 g, 50.00 mmol, 1 eq) and tetrabutylammonium

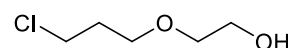
**91**

hydrogensulfate (1.77 g, 5.00 mmol, 0.1 eq) were put in 100 mL benzene. Then, 50 mL of an aqueous NaOH solution (40%-wt) was added and the mixture heavily stirred for 36 h. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with 3 x 10 mL *n*-pentane. The organic layers were further washed with 3 x 10 mL H₂O_{dest.}, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure, readily giving the desired product **91** as a colorless oil (4.73 g, 45%).

$R_f = 0.79$ (hexanes/EtOAc 3:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2978, 2933, 2876, 1747, 1477, 1451, 1429, 1393, 1368, 1301, 1228, 1164, 1135, 1036, 846 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.2°C , TMS): $\delta = 1.49$ (s, 9 H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.07 (p, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.66 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.69 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H; ClCH_2), 3.97 (s, 2 H; $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20°C): $\delta = 28.22$ (3 C; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.87 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 41.91 (ClCH_2), 68.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.07 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 81.79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 169.72 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS: not detectable. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ (208.68): calcd C 51.80, H 8.21, Cl 16.99; found C 51.49, H 8.25, Cl 17.06.

2-(3-Chloropropoxy)ethanol (**92**).

The alcohol **92** was accessed by two different synthetic approaches:



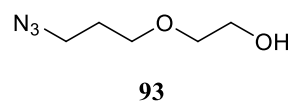
Route A: Following the protocol developed by Buchanan *et al.*, **92** was prepared from 3-chloropropan-1-ol **88** and ethyl diazoacetate **89** in two steps with an overall yield of 70%. Analytical data are in accordance with published data.^[126]

Route B: A solution of the *tert*-butyl ester **91** (4.74 g, 22.7 mmol) in 10 mL THF_{abs} was added slowly to a suspension of LiAlH_4 (1.29 g, 34.0 mmol, 1.5 eq) in 150 mL THF_{abs} at -10°C . The mixture was stirred for 15 h while warming up to rt. The reaction was carefully quenched with 50 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest}}$ and 0.1 mL of conc. H_2SO_4 was added. The resulting precipitate was filtered and rinsed a couple of times with CH_2Cl_2 . The two layers were separated and the aqueous phase further extracted with 3 x 50 mL CH_2Cl_2 . The organic layers were dried (MgSO_4), filtered and concentrated in vacuo to yield a slightly green liquid (2.95 g, 94%).

$R_f = 0.25$ (hexanes/EtOAc 3:1). IR (film): 3387 (br), 2923, 2870, 1451, 1355, 1302, 1232, 1122, 1058, 947, 892 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.0°C , TMS): $\delta = 2.05$ (p, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H; ClCH_2CH_2), 2.10 (sbr, 1 H; OH), 3.55–3.58 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.63 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.66 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2 H; ClCH_2), 3.73–3.76 (m, 2 H; CH_2OH) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20°C): $\delta = 32.63$ (ClCH_2CH_2), 41.94 (ClCH_2), 61.88 (CH_2OH), 67.63 ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 72.15 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ppm. MS (ESI⁺)/(EI⁺): not detectable.

2-(3-Azidopropoxy)ethanol (**93**).

The chloride **92** (1.000 g, 7.22 mmol) was dissolved in 15 mL DMF and NaN_3 (704 mg, 10.83 mmol, 1.5 eq) as well as tetrabutylammonium iodine (271 mg, 0.72 mmol, 0.1 eq) were added. The suspension was stirred at 90°C for 40 h, then water was added and the resulting mixture extracted with 5 x 5 mL Et_2O . The combined

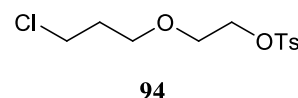


organic fractions were washed with 3 x 10 mL H₂O_{dest.}, dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo to yield the pure product as a colorless liquid (1.012 g, 97%).

$R_f = 0.18$ (hexanes/EtOAc 3:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3406$ (br), 2929, 2873, 2098, 1458, 1358, 1301, 1263, 1177, 1124, 1064, 889 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.0 °C, TMS): $\delta = 1.88$ (p, $J = 6.3$ Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 1.93 (s_{br}, 1 H; OH), 3.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H; N₃CH₂), 3.55–3.57 (m, 2 H; CH₂CH₂OH), 3.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂CH₂), 3.73–3.76 (m, 2 H; CH₂OH) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 22.5 °C): $\delta = 29.21$ (N₃CH₂CH₂), 48.62 (N₃CH₂), 61.95 (CH₂OH), 67.99 (N₃CH₂CH₂CH₂), 72.16 (CH₂CH₂OH) ppm. MS (ESI+) / (EI+): not detectable. C₅H₁₁N₃O₂ (145.16): calcd C 41.37, H 7.64, N 28.95; found C 40.91, H 7.64, N 27.77.

2-(3-Chloropropoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (94).

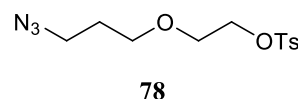
According to **GP-I**, the alcohol **92** (1.000 g, 7.22 mmol) was converted into the corresponding tosylate **94** in 18 h. Purification by FCC (hexanes/EtOAc 4:1) gave **33** as a colorless oil (1.323 g, 63%).



$R_f = 0.32$ (hexanes/EtOAc 4:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2961, 2923, 2877, 1598, 1495, 1479, 1451, 1357, 1306, 1292, 1243, 1211, 1189, 1176, 1131, 1097, 1018, 922, 816, 775, 663$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.8 °C, TMS): $\delta = 1.94$ (p, $J = 6.2$ Hz, 2 H; ClCH₂CH₂), 2.46 (s, 3 H; CH₃), 3.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; ClCH₂CH₂CH₂), 3.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H; ClCH₂), 3.61–3.65 (m, 2 H; CH₂CH₂OS), 4.14–4.18 (m, 2 H; CH₂OS), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H; SC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H; SC_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.5 °C): $\delta = 21.76$ (CH₃), 32.61 (ClCH₂CH₂), 41.78 (ClCH₂), 67.70 (ClCH₂CH₂CH₂), 68.43 (CH₂CH₂OS), 69.33 (CH₂OS), 128.06 (2 C; SC_{ar}CH_{ar}), 129.93 (2 C; SC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.05 (SC_{ar}), 144.99 (C_{ar}CH₃) ppm. MS (ESI+) m/z : 293.1 ([M+H]⁺), 226.2, 171.1, 126.7. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ C₁₂H₁₈ClO₄S, 293.0614; found 293.0608. C₁₂H₁₇ClO₄S (292.78): calcd C 49.23, H 5.85, S 10.95; found C 49.31, H 5.77, S 10.89.

2-(3-Azidopropoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (78).

According to **GP-I**, the alcohol **93** (293 mg, 2.09 mmol) was converted into the corresponding tosylate **78** in 12 h. Purification by FCC (hexanes/EtOAc 4:1) gave **78** as a colorless oil (500 mg, 83%).

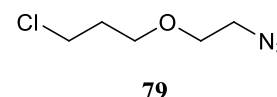


$R_f = 0.29$ (hexanes/EtOAc 4:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2954, 2933, 2876, 2097, 1598, 1453, 1356, 1292, 1263, 1189, 1176, 1131, 1097, 1018, 922, 816, 775, 663$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23.2 °C, TMS): $\delta = 1.77$ (p, $J = 6.3$ Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 2.45 (s, 3 H; CH₃), 3.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H; N₃CH₂), 3.48 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂CH₂), 3.61–3.64 (m, 2 H; CH₂CH₂OS), 4.15–4.17 (m, 2 H;

CH₂OS), 7.34–7.37 (m, 2 H; SC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.79–7.82 (m, 2 H; SC_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.3 °C): δ = 21.77 (CH₃), 29.16 (N₃CH₂CH₂), 48.36 (N₃CH₂), 68.01 (N₃CH₂CH₂CH₂), 68.47 (CH₂CH₂OS), 69.30 (CH₂OS), 128.09 (2 C; SC_{ar}CH_{ar}), 129.95 (2 C; SC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.16 (SC_{ar}), 144.99 (C_{ar}CH₃) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 322.1 (100%, [M+Na]⁺), 272.1 ([M+H–N₂]⁺), 199.0, 190.1. HRMS (ESI⁺): [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₇NaN₃O₄S, 322.0837; found 322.0835. C₁₂H₁₇N₃O₄S (299.35): calcd C 48.15, H 5.72, N 14.04, S 10.71; found C 48.12, H 5.76, N 13.78, S 10.20.

1-(2-Azidoethoxy)-3-chloropropane (**79**).

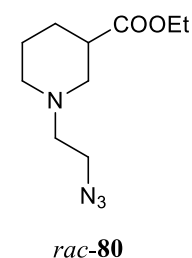
The tosylate **94** (1.297 g, 4.43 mmol) was dissolved in 9 mL DMF and NaN₃ (432 mg, 6.64 mmol, 1.5 eq) was added. After stirring at rt for 28 h, H₂O_{dest.} (10 mL) was added and the resulting mixture extracted with 5 x 5 mL *n*-pentane. The combined organic phases were washed with 3 x 10 mL H₂O_{dest.}, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure (700 mbar). Purification by FCC (*n*-pentane/Et₂O 19:1) yielded **79** as a colorless liquid (604 mg, 83%).



*R*_f = 0.61 (hexanes/EtOAc 4:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2852, 1741, 1611, 1452 (br), 1072 (br) cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.6 °C): δ = 2.05 (p, *J* = 6.1 Hz, 2 H; ClCH₂CH₂), 3.38 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H; N₃CH₂), 3.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H; ClCH₂CH₂CH₂), 3.65 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 3.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H; ClCH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 21.8 °C): δ = 32.75 (ClCH₂CH₂), 41.87 (ClCH₂), 50.84 (N₃CH₂), 67.65 (ClCH₂CH₂CH₂), 70.05 (N₃CH₂CH₂) ppm. MS (ESI⁺) / (EI⁺): not detectable. C₅H₁₀ClN₃O (163.61): calcd C 36.71, H 6.16, N 25.68; found C 37.02, H 6.31, N 25.01.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-azidoethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-**80**).

According to **GP-2**, 2-azidoethyl 4-methylbenzenesulfonate, which was built following a procedure described by Demko *et al.*,^[122] **72** (684 mg, 2.835 mmol) was stirred with an excess of nipecotic acid ethyl ester (1.337 g, 8.505 mmol, 3 eq) for 16 h to yield a colorless oil (638 mg, 99%) after filtration over a short silica column with Et₂O as eluent.

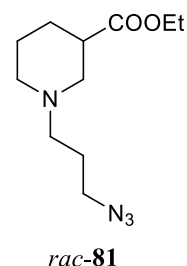


*R*_f = 0.43 (hexanes/EtOAc 3:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2943, 2808, 2100, 1731, 1468, 1453, 1370, 1303, 1278, 1220, 1181, 1155, 1107, 1030, 968, 943, 864, 788, 762 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21.8 °C): δ = 1.18 (td, *J* = 7.1/0.7 Hz, 3 H; CH₃), 1.39 (qd, *J* = 11.8/3.9 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.56 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, *J* = 13.4/3.8 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.86 (dq, *J* = 12.9/3.8 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.03 (td, *J* = 10.9/2.6 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.20 (t, *J* = 10.5 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.49 (tt, *J* = 10.4/3.8 Hz, 1 H; CH), 2.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 2.70

(d_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.91 (d_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; N_3CH_2), 4.06 (qd, $J = 7.1/0.7$ Hz, 2 H; CH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.5 °C): $\delta = 14.10$ (CH_3), 24.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.71 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.66 (CH), 48.10 (N_3CH_2), 53.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.39 (NCH_2CH), 57.44 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.22 (CH_2CH_3), 173.85 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 227.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 182.1, 170.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$, 227.1508; found 227.1504.

(*RS*)-Ethyl 1-(3-azidopropyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-81).

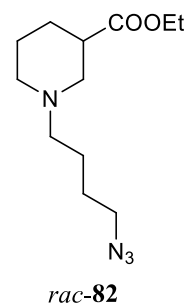
The synthesis was realized as described in **GP-3**. The starting material 1-azido-3-chloropropane **73** was built in one step from 1-bromo-3-chloropropane following a procedure described by Yao *et al.*^[120] 1-Azido-3-chloropropane **73** (502 mg, 4.20 mmol) reacted with ethyl nipecotate (990 mg, 979 μL , 6.30 mmol, 1.5 eq) for 62 h in refluxing acetone. Work-up and filtration over a short silica column with Et_2O as eluent gave a pale yellow oil (814 mg, 81%).



$R_f = 0.80$ (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 2944, 2867, 2810, 2774, 2096, 1731, 1468, 1447, 1371, 1305, 1260, 1210, 1179, 1153, 1111, 1032, 860, 801, 749$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.2 °C, TMS): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.41–1.62 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.69–1.76 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.77 (p, $J = 7.0$ Hz, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.87–1.96 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.02 (t_{br}, $J = 10.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.19 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54 (tt, $J = 10.4/3.9$ Hz, 1 H; CH), 2.72 (d_{br}, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H; N_3CH_2), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.1 °C): $\delta = 14.35$ (CH_3), 24.69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.42 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.96 (CH), 49.69 (N_3CH_2), 53.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.48 (NCH_2CH), 55.57 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.48 (CH_2CH_3), 174.34 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 241.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 170.1, 142.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$, 241.1665; found 241.1660.

(*RS*)-Ethyl 1-(4-azidobutyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-82).

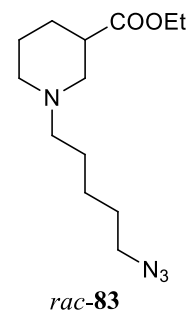
The synthesis was realized as described in **GP-3**. 1-Azido-4-chlorobutane, which was synthesized by a method developed by Lowery *et al.*,^[121] **74** (0.938 g, 7.02 mmol) reacted with ethyl nipecotate *rac*-34 (1.655 g, 10.53 mmol, 1.5 eq) for 42 h to yield a colorless oil (1.483 g, 83%) after purification by FCC (hexanes/ EtOAc 3:1).



$R_f = 0.15$ (hexanes/EtOAc 2:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2943, 2808, 2096, 1732, 1468, 1371, 1257, 1178, 1153, 1095, 1032, 862, 791, 756, 665 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 19.4°C): $\delta = 1.23$ (td, $J = 7.1/1.0 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.42 (qd, $J = 11.9/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), $1.49\text{--}1.63$ (m, 5 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $1.66\text{--}1.73$ (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), $1.87\text{--}1.93$ (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.96 (t_{br}, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.12 (t, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.33 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.56\text{--}2.59$ (m, 1 H; CH), 2.72 (d_{br}, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.93 (d_{br}, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.26 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H; N_3CH_2), 4.10 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.8°C): $\delta = 14.27$ (CH_3), 24.05 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.90 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.90 (CH), 51.40 (N_3CH_2), 53.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.47 (NCH_2CH), 58.18 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.36 (CH_2CH_3), 174.25 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 255 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 212 (8), 170 (17). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 254.1743 ; found 254.1760 . $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (254.33): calcd C 56.67 , H 8.72 , N 22.03 ; found C 56.57 , H 8.01 , N 21.71 .

(*RS*)-Ethyl 1-(5-azidopentyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-83).

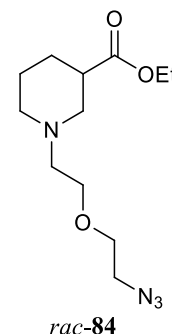
According to **GP-2**, 5-azidopentyl 4-methylbenzenesulfonate, which was built following a procedure described by Li *et al.*,^[123] **75** (3.24 g, 10.6 mmol) was stirred with an excess of nipecotic acid ethyl ester *rac*-**34** (5.01 g, 31.9 mmol, 3 eq) for 16 h to yield a colorless oil (2.806 g, 99%) after filtration over a short silica column with Et_2O as eluent.



$R_f = 0.65$ (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 2940, 2863, 2806, 2770, 2095, 1731, 1468, 1452, 1371, 1352, 1303, 1273, 1252, 1178, 1152, 1113, 1095, 1033, 862 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.3°C): $\delta = 1.23\text{--}1.27$ (m, 3 H; CH_3), 1.38 (pd, $J = 7.4/1.4 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $1.39\text{--}1.48$ (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.52 (pd, $J = 7.6/1.9 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $1.53\text{--}1.60$ (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.62 (pd, $J = 7.0/1.8 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), $1.69\text{--}1.75$ (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), $1.91\text{--}1.99$ (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.12 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), $2.31\text{--}2.36$ (m, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.51\text{--}2.58$ (m, 1 H; CH), 2.76 (d_{br}, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (d_{br}, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.27 (td, $J = 7.0/1.7 \text{ Hz}$, 2 H; N_3CH_2), $4.10\text{--}4.15$ (m, 2 H; CH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.5°C): $\delta = 14.34$ (CH_3), 24.77 , 24.83 , 26.57 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.17 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.88 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 42.06 (CH), 51.50 (N_3CH_2), 53.99 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.62 (NCH_2CH), 58.79 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.40 (CH_2CH_3), 174.39 (C=O) ppm. MS (ESI^+) m/z : 269.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 195.1 , 170.1 . HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 269.1978 ; found 269.1974 . $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ (268.36): calcd C 58.18 , H 9.01 , N 20.88 ; found C 58.09 , H 9.15 , N 20.37 .

(*RS*)-Ethyl 1-[2-(2-azidoethoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-84).

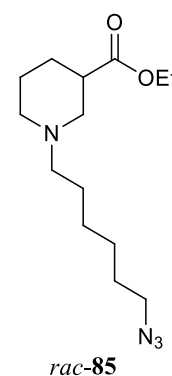
According to **GP-2**, the tosylate, which was built following a procedure described by Zhao *et al.*,^[124] **76** (179 mg, 0.627 mmol) was stirred with an excess of nipecotic acid ethyl ester *rac*-**34** (296 mg, 1.88 mmol, 3 eq) for 16 h to yield a colorless oil (168 mg, 99%) after filtration over a short silica column with Et₂O as eluent.



$R_f = 0.13$ (Et₂O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 2941, 2866, 2802, 2105, 1730, 1467, 1444, 1370, 1303, 1226, 1180, 1155, 1124, 1031, 864 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 18.4 °C): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.42 (qd, $J = 12.0/4.7$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.60–1.78 (m, 2 H; CH₂CH₂CH), 1.97 (dq, $J = 12.6/4.1$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.13 (t_{br}, $J = 10.9$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.28 (t, $J = 10.9$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.62–2.67 (m, 1 H; CH), 2.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.91 (d_{br}, $J = 10.0$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.12 (d_{br}, $J = 10.5$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.37 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; N₃CH₂), 3.64 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 3.67 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 20.2 °C): $\delta = 14.29$ (CH₃), 24.37 (CH₂CH₂CH), 26.76 (CH₂CH₂CH), 41.58 (CH), 50.77 (N₃CH₂), 54.17 (NCH₂CH₂CH₂), 55.74 (NCH₂CH), 58.07 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.52 (CH₂CH₃), 68.86 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.95 (N₃CH₂CH₂), 173.97 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 271 (100, [M+H]⁺), 243 (7), 184 (6), 170 (17). HRMS (EI⁺): M⁺ calcd for C₁₂H₂₂N₄O₃, 270.1692; found 270.1708. C₁₂H₂₂N₄O₃ (270.33): calcd C 53.53, H 8.20, N 20.73; found C 53.27, H 8.20, N 20.35.

(*RS*)-Ethyl 1-(6-azidohexyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-85).

According to **GP-2**, 6-azidohexyl 4-methylbenzenesulfonate, which was built following a procedure described by Goldup *et al.*,^[125] **77** (2.27 g, 7.63 mmol) was stirred with an excess of ethyl nipecotate *rac*-**34** (3.60 g, 22.9 mmol, 3 eq) for 16 h to yield a yellow oil (1.926 g, 89%) after filtration over a short silica column with Et₂O as eluent.

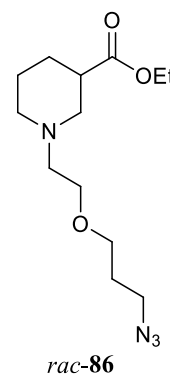


$R_f = 0.80$ (Et₂O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 2937, 2860, 2806, 2770, 2095, 1731, 1468, 1453, 1371, 1351, 1304, 1259, 1178, 1152, 1114, 1095, 1032, 861 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.2 °C, TMS): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.29–1.46 (m, 5 H; N₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.51 (p, $J = 7.6$ Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.54–1.59 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.60 (p, $J = 7.2$ Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 1.73 (dp, $J = 13.1/3.7$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90–1.99 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.10 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.30–2.36 (m, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.56 (tt, $J = 10.7/3.9$ Hz, 1 H; CH), 2.78 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.00 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.26 (t, $J =$

6.9 Hz, 2 H; N_3CH_2), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.4 °C, TMS): $\delta = 14.23$ (CH_3), 24.65 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.65, 26.75, 27.08, 27.13, 28.79 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.92 (CH), 51.40 (N_3CH_2), 53.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.48 (NCH_2CH), 58.86 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.30 (CH_2CH_3), 174.32 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 283.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 209.2, 170.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$, 283.2134; found 283.2132. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (282.38): calcd C 59.55, H 9.28, N 19.84; found C 59.11, H 9.45, N 19.35.

(*RS*)-Ethyl 1-[2-(3-azidopropoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-86).

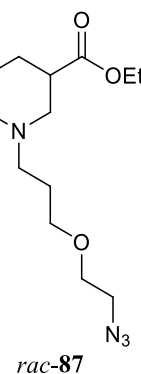
According to **GP-2**, the tosylate **78** (489 mg, 1.634 mmol) was stirred with an excess of nipecotic acid ethyl ester *rac*-**34** (770 mg, 4.900 mmol, 3 eq) for 16 h to yield a colorless oil (453 mg, 98%) after filtration over a short silica column with Et_2O as eluent.



$R_f = 0.52$ (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 2941, 2867, 2802, 2770, 2097, 1731, 1466, 1452, 1369, 1355, 1303, 1262, 1225, 1179, 1154, 1119, 1031, 863$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 20.1 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.42 (qd, $J = 12.0/4.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.53–1.65 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (dp, $J = 13.3/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.84 (p, $J = 6.3$ Hz, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.95 (dq, $J = 12.9/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.05 (td, $J = 11.2/3.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.20 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.57 (tt, $J = 10.9/3.8$ Hz; CH), 2.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.81 (dt, $J = 11.1/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.04 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H; N_3CH_2), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.56 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 20.1 °C): $\delta = 14.35$ (CH_3), 24.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.25 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.99 (CH), 48.61 (N_3CH_2), 54.27 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.99 (NCH_2CH), 58.13 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.44 (CH_2CH_3), 67.77 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 68.95 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 174.34 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 307.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 285.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 279.2, 202.1, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$, 285.1927; found 285.1924. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (284.36): calcd C 54.91, H 8.51, N 19.70; found C 54.67, H 8.60, N 19.33.

(*RS*)-Ethyl 1-[3-(2-azidoethoxy)propyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-87).

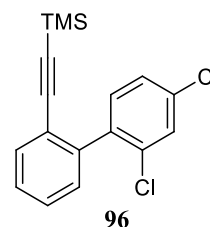
The synthesis was realized as described in **GP-3**. The starting material **79** (590 mg, 3.61 mmol) reacted with ethyl nipecotate *rac*-**34** (850 mg, 5.41 mmol, 1.5 eq) for 68 h in refluxing acetone. Work-up and filtration over a short silica column with Et₂O as eluent gave a colorless oil (852 mg, 83%).



$R_f = 0.52$ (Et₂O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 2941, 2863, 2807, 2102, 1730, 1468, 1444, 1371, 1303, 1217, 1180, 1153, 1142, 1122, 1031, 861 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.1 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (td, $J = 7.1/1.0 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.44 (qd, $J = 11.7/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.50–1.62 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.72 (dp, $J = 13.3/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.79 (p, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 1.89–1.95 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.99 (td, $J = 11.0/2.5 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.15 (t, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.44 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 2.55 (tt, $J = 10.5/3.9 \text{ Hz}$; CH), 2.76 (dbr, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.98 (dbr, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.37 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2 H; N₃CH₂), 3.52 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 3.61 (td, $J = 5.0/1.0 \text{ Hz}$, 2 H; N₃CH₂CH₂), 4.13 (qd, $J = 7.2/1.0 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 18.9 °C): $\delta = 14.33$ (CH₃), 24.72 (CH₂CH₂CH), 27.09 (CH₂CH₂CH), 27.18 (OCH₂CH₂CH₂), 42.01 (CH), 50.84 (N₃CH₂), 53.94 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.55, 55.58, 60.40 (CH₂CH₃), 69.71 (N₃CH₂CH₂), 69.77 (OCH₂CH₂CH₂), 174.40 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 307.2 ([M+Na]⁺), 285.2 (100%, [M+H]⁺), 198.1, 170.1, 156.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₂₅N₄O₃, 285.1927; found 285.1921. C₁₃H₂₄N₄O₃ (284.36): calcd C 54.91, H 8.51, N 19.70; found C 55.00, H 8.54, N 19.36.

{[2',4'-Dichloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl]ethynyl}trimethylsilane (96**).**

For the Suzuki reaction, Pd(dppf)Cl₂ (25.7 mg, 31.5 μmol, 0.05 eq) and K₂CO₃ (261 mg, 1.887 mmol, 3 eq) were suspended in 2.0 mL of the degassed solvent (1,4-dioxane/H₂O (v/v = 2:1)). Then, 2,4-dichlorophenylboronic acid (132 mg, 0.691 mmol, 1.1 eq) was added and after stirring for 5 min, a solution of the bromide **66** (159 mg, 0.628 mmol, 1.0 eq) in 1.0 mL of the solvent was added as



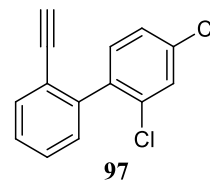
well. After stirring for 23 h at 65 °C, 10 mL of water were added and the resulting mixture was extracted with 4 x 5 mL CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried (MgSO₄) and the solvent was removed. Purification via FCC (*n*-pentane 100%) yielded a colorless oil (163 mg, 81%).

$R_f = 0.23$ (*n*-pentane 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3062, 3023, 2959, 5898, 2160, 1587, 1551, 1465, 1440, 1376, 1249, 1212, 1141, 1101, 1071, 1040, 1004, 948 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 19.3 °C): $\delta = 0.07$ (s, 9 H; Si(CH₃)₃), 7.26–7.31 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CCSi), 7.35 (td, $J = 7.5/1.6$

Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$), 7.39 (td, $J = 7.5/1.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$), 7.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 7.57 (dd, $J = 7.5/1.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.7 °C): $\delta = -0.29$ (3 C; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 98.56 (CCSi), 103.56 (CCSi), 123.05 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$), 126.58 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.03 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$), 128.38 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$), 129.18 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 129.61 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$), 132.17 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$), 132.46 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.01 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 134.35 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 138.23 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 141.54 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCSi}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 321/319 (33/21, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 121 (16), 105 (100). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{Si}$, 318.0398; found 318.0399.

2,4-Dichloro-2'-ethynyl-1,1'-biphenyl (97).

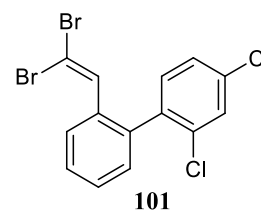
The trimethylsilyl-protected acetylene derivative **96** (101 mg, 0.316 mmol) was dissolved in 2.0 mL of a mixture of MeOH/Et₂O (v/v = 1:1), K₂CO₃ (131 mg, 0.949 mmol, 3 eq) was added and then stirred o.n. (14 h) at rt. Water (2 mL) was added, the two layers were separated and the aqueous phase was further extracted with 3 x 2 mL Et₂O. The combined organic layers were washed with 1 x 5 mL H₂O, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated to yield a slightly yellow oil (71 mg, 91%).



$R_f = 0.40$ (hexanes/EtOAc 99:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3290, 3061, 3024, 2925, 2108, 1587, 1551, 1464, 1439, 1374, 1249, 1141, 1102, 1070, 1041, 1004, 950, 866, 818, 760$ cm⁻¹. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.5 °C, TMS): $\delta = 2.97$ (s, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 7.25–7.32 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 7.37 (td, $J = 7.5/1.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 7.42 (td, $J = 7.5/1.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 7.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 7.61 (dd, $J = 7.4/1.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.9 °C): $\delta = 80.76$ ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 82.04 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 121.94 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 126.84 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.11 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 128.70 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 129.43 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 129.92 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 132.33 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.15 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 134.18 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 134.35 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 137.93 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 141.30 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 249/247 (66/100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 125 (9), 101 (13). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_2$, 246.0003; found 246.0006.

2,4-Dichloro-2'-(2,2-dibromovinyl)-1,1'-biphenyl (101).

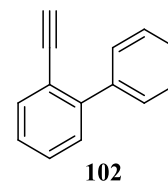
For the first step of the Corey-Fuchs reaction, the required 2-(2,4-dichlorophenyl)benzaldehyde **99** was synthesized in a preceding step according to a procedure described by Sindelar *et al.*^[3] Then, a solution of PPh₃ (1.650 g, 6.292 mmol, 4.0 eq) in 5.0 mL CH₂Cl_{2,abs.} was cooled to -10 °C, and a solution of the aldehyde **99** (395 mg, 1.573 mmol, 1.0 eq) in 3.0 mL CH₂Cl_{2,abs.} was added slowly. After cooling down to -10 °C again, a solution of CBr₄ (1.043 g, 3.146 mmol, 2.0 eq) in 4.0 mL CH₂Cl_{2,abs.} was added dropwise over a period of 20 min. The mixture was vigorously stirred for 5.5 h, thereby warming up to rt. The addition of *n*-pentane (100 mL) led to the precipitation of a red solid, which was filtered and washed (*n*-pentane). Removal of the solvent gave the crude product, which was further purified by FCC (*n*-pentane 100%) to yield a colorless oil (468 mg, 73%).



$R_f = 0.54$ (hexanes 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3061, 3021, 2923, 2852, 1586, 1550, 1463, 1441, 1375, 1254, 1141, 1100, 1069, 1045, 1004, 950, 888, 859, 818, 783, 759, 741, 691 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 19.1 °C, TMS): $\delta = 7.09$ (s, 1 H; CHCBr₂), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.22–7.24 (m, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 7.31 (dd, $J = 8.2/2.1$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.40–7.46 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 7.66–7.69 (m, 1 H; CH_{ar}C_{ar}CH) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.2 °C): $\delta = 92.11$ (CBr₂), 127.18 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.27 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 128.48 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 128.98 (CH_{ar}C_{ar}CH), 129.65 (ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 130.19 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 132.40 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 134.24 (C_{ar}Cl), 134.50 (C_{ar}Cl), 135.00 (C_{ar}CHCBr₂), 136.04 (CHCBr₂), 137.50 (C_{ar}), 137.53 (C_{ar}) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 411/409/407/405 (27/84/100/36, [M+H]⁺), 329/327/325 (22/43/27), 248/246 (62/86), 176 (10). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₁₄H₈Br₂Cl₂, 403.8370; found 403.8377. C₁₄H₈Br₂Cl₂ (406.93): calcd C 41.32, H 1.98; found C 41.53, H 2.09.

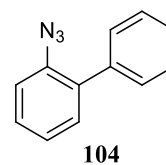
2-Ethynyl-1,1'-biphenyl (102).

The alkyne derivative **102** was synthesized by Jackson *et al.* in a two step, one-pot Corey-Fuchs reaction starting from 2-phenylbenzaldehyde **98**.^[129] I followed the procedure described, but also isolated the intermediate dibromoalkene derivative **100** (74%). Subsequent treatment of **100** with *n*BuLi at -78 °C and aqueous work-up yielded 1-Ethynyl-1,1'-biphenyl **102** (72%). Characterization data of **102** match published data.^[129]



2-Azido-1,1'-biphenyl (104).

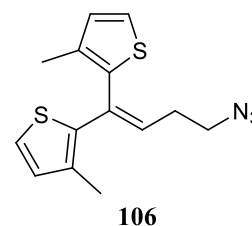
The starting material **104** was synthesized by a diazotation/azidation sequence, e.g. described by Stokes *et al.*^[132] Work-up and purification via MPLC (hexanes/EtOAc gradient) and FCC (*n*-pentane 100%) yielded a pale yellow oil (255 mg, 26%).



Characterization data of **104** match the published data.^[132]

2,2'-(4-Azidobut-1-ene-1,1-diyl)bis(3-methylthiophene) (106).

The starting material, which is known to literature, the bromide **105** (655 mg, 2.00 mmol) was dissolved in 5 mL DMF and NaN₃ (195 mg, 3.00 mmol, 1.5 eq) was added. After stirring at rt for 16 h, the reaction was quenched with brine (20 mL) and the resulting mixture extracted with 3 x 5 mL hexanes. The combined organic phases were washed with 3 x 5 mL H₂O_{dest.}, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by FCC (hexanes 100% → hexanes/EtOAc 19:1) yielded **106** as a slightly yellow oil (524 mg, 91%).

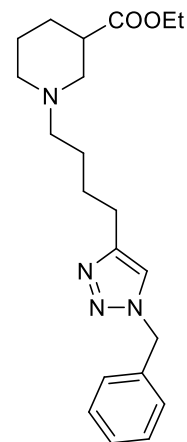


R_f = 0.63(hexanes/EtOAc 19:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3104, 3061, 2923, 2864, 2098, 1607, 1546, 1531, 1508, 1452, 1381, 1367, 1347, 1268, 1166, 1132, 1083, 1033, 1006, 932, 861, 835, 817, 794, 712, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C, TMS): δ = 2.02 (s, 3 H; CH₃), 2.05 (s, 3 H; CH₃), 2.44 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; CH₂CH₂N₃), 3.36 (t, J = 7.0 Hz, 2 H; CH₂N₃), 6.04 (t, J = 7.4 Hz, 1 H; CHCH₂CH₂N₃), 6.77 (d, J = 5.1 Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 6.86 (d, J = 5.1 Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.08 (d, J = 5.1 Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1 H; SCH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20 °C): δ = 14.48 (CH₃), 15.00 (CH₃), 29.71 (CH₂CH₂N₃), 51.08 (CH₂N₃), 123.26 (SCH_{ar}), 124.79 (SCH_{ar}), 129.83 (SCH_{ar}CH_{ar}), 130.38 (SC_{ar}CCH), 130.43 (SC_{ar}CCH), 131.43 (SCH_{ar}CH_{ar}), 134.17 (C_{ar}CH₃), 134.80 (SC_{ar}), 135.76 (C_{ar}CH₃), 139.15 (SC_{ar}) ppm. MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%): 289.1 (15, M⁺), 261.1 (11), 234.0 (14), 233 (64), 111.0 (100), 77 (11), 45.0 (24). HRMS (EI⁺): M⁺ calcd for C₁₄H₁₅N₃S₂, 289.0707; found 289.0692. C₁₄H₁₅N₃S₂ (289.43): calcd C 58.10, H 5.22, N 14.52, S 22.16; found C 58.18, H 5.21, N 14.54, S 22.18.

6.3.2 Versuche zu Kapitel 4.2.1 (CuAAC)

(*RS*)-Ethyl 1-[4-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-121a).

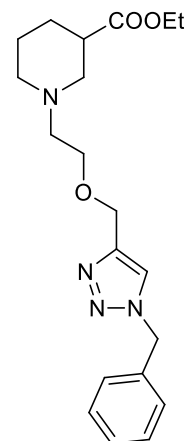
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**45** (414 mg, 1.744 mmol) reacted with benzyl azide **33a** (232 mg, 1.744 mmol, 1.0 eq) for 5 h. Work-up and purification by FCC (*n*-pentane/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) gave a yellow oil (482 mg, 75%).

*rac*-121a

$R_f = 0.12$ (*n*-pentane/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3140, 2934, 2862, 2802, 1727, 1575, 1551, 1497, 1455, 1370, 1217, 1179, 1153, 1030, 861, 800, 726 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.4 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.42 (qd, $J = 11.9/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50–1.60 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.62–1.73 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89–1.97 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.10 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34 (dd, $J = 8.8/6.3 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54 (tt, $J = 10.7/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.71 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.74 (dbr, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.96 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.12 (qd, $J = 7.1/0.8 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 5.49 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.20 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.25 (dd, $J = 7.7/1.9 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.32–7.39 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 21.1 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.72 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.53 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.42 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.97 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.86 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.06 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 55.52 (NCH_2CH), 58.65 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.38 (CH_2CH_3), 120.64 (CH_{tri}), 128.06 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.69 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.14 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 135.06 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 148.69 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.35 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 371 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 170 (11), 91 (5). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$, 370.2369; found 370.2369.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-122a).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**50** (52 mg, 0.217 mmol) reacted with benzyl azide **33a** (32 mg, 0.239 mmol, 1.1 eq) for 14 h. Work-up and filtration over a short silica column (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (65 mg, 80%).

*rac*-122a

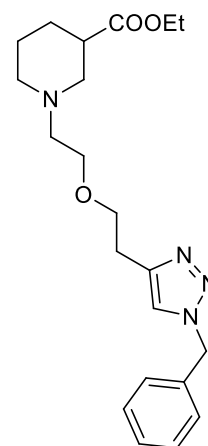
$R_f = 0.30$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 2939, 2861, 2794, 1726, 1605, 1497, 1454, 1368, 1310, 1221, 1178, 1154, 1097, 1047, 1029, 861, 797, 786, 756, 720, 695 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 23.1 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.40 (qd, $J = 11.9/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50–1.60 (m, 1 H;

$\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.67 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.92 (dq, $J = 12.9/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.00 (td, $J = 11.2/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.17 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.54 (tt, $J = 10.9/3.4$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.56–2.62 (m, 2 H; OCH_2CH_2), 2.77 (dbr, $J = 11.3$ Hz; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.00 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.63 (s, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{O}$), 5.52 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.28 (dd, $J = 7.5/2.0$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.33–7.39 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.48 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 24.2 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.96 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.90 ($\text{CHC}=\text{O}$), 54.11 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.24 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 55.93 (NCH_2CH), 58.12 (OCH_2CH_2), 60.37 (CH_2CH_3), 64.67 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{O}$), 68.08 (OCH_2CH_2), 122.47 (CH_{tri}), 128.22 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.84 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.20 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 134.70 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 145.84 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.26 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 395.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 373.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 202.1, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$, 373.2240; found 373.2239.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-123a).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-58 (162 mg, 0.639 mmol) reacted with benzyl azide **33a** (94 mg, 0.704 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and by MPLC (EtOAc 100% \rightarrow EtOAc/MeOH 9:1) yielded a yellow oil (178 mg, 75%).

$R_f = 0.42$ (EtOAc/ Et_3N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3065, 3033, 2940, 2864, 2804, 1728, 1552, 1497, 1455, 1368, 1311, 1222, 1181, 1155, 1116, 1048, 1030, 966, 913, 862, 808, 730, 697$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.8 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (td, $J = 7.1/0.6$ Hz, 3 H; CH_3), 1.39 (qd, $J = 12.0/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.47–1.59 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.67 (dp, $J = 13.4/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.92 (dq,



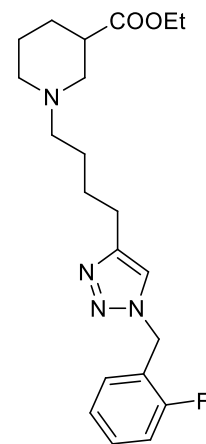
rac-123a

$J = 12.8/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.99 (td, $J = 11.2/3.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.16 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.52 (tt, $J = 10.7/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.54 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.76 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.98–3.04 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 5.51 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.24–7.38 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.33–7.37 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.39 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 19.4 °C): $\delta = 14.28$ (CH_3), 24.59 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.55 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.84 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.99 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 54.06 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.87 (NCH_2CH), 58.05 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.36 (CH_2CH_3), 68.50 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.89 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 121.86 (CH_{tri}), 127.98 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.62 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.07 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 135.08 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 145.79 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.24 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 387 (100, [M+H]⁺), 183 (25), 170 (17). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₂₁H₃₀N₄O₃, 386.2318; found 386.2316.

(*RS*)-Ethyl 1-{4-[1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-121b**).**

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**45** (52 mg, 0.219 mmol) reacted with 2-fluorobenzyl azide **33b** (37 mg, 0.242 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and filtration over a short silica column (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (72 mg, 84%).

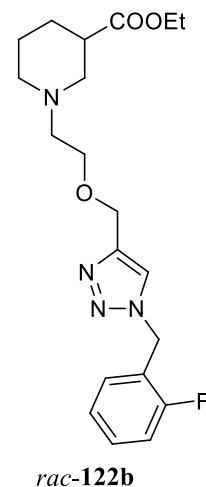


rac-**121b**

$R_f = 0.47$ (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3136, 3071, 2940, 2861, 2806, 2770, 1728, 1618, 1589, 1551, 1493, 1458, 1371, 1311, 1275, 1234, 1218, 1180, 1152, 1097, 1044, 1033, 759 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21.6 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.42 (qd, $J = 11.9/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.50–1.59 (m, 3 H; C_{ar}CH₂CH₂CH₂; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.63–1.74 (m, 3 H; C_{ar}CH₂CH₂; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90–1.97 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.10 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.35 (dd, $J = 8.8/6.7 \text{ Hz}$, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.53 (tt, $J = 10.7/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.71 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 2.72–2.76 (m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.96 (d_{br}, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.12 (qd, $J = 7.2/0.7 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 5.55 (s, 2 H; NCH₂C_{ar}), 7.11 (ddd, $J = 9.6/8.2/1.1 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.14 (td, $J = 7.5/1.1 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.24 (td, $J = 7.6/1.8 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.30 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.35 (dddd, $J = 8.2/7.3/5.3/1.8 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.3 °C): $\delta = 14.30$ (CH₃), 24.71 (CH₂CH₂CH), 25.70 (C_{ar}CH₂CH₂), 26.58 (C_{ar}CH₂CH₂CH₂), 27.13 (CH₂CH₂CH), 27.43 (C_{ar}CH₂CH₂), 42.01 (CHC=O), 47.50 (d, $J_{CF} = 4.5 \text{ Hz}$; NCH₂C_{ar}), 53.89 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.58 (NCH₂CH), 58.66 (C_{ar}CH₂CH₂CH₂CH₂), 60.35 (CH₂CH₃), 115.83 (d, $J_{CF} = 21.2 \text{ Hz}$; FC_{ar}CH_{ar}), 120.81 (CH_{tri}), 122.34 (d, $J_{CF} = 14.6 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}), 124.87 (d, $J_{CF} = 3.8 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.58 (d, $J_{CF} = 3.3 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 130.79 (d, $J_{CF} = 8.2 \text{ Hz}$; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 148.71 (C_{ar}CH_{tri}), 160.55 (d, $J_{CF} = 247.6 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.36 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 389.2 (100%, [M+H]⁺), 377.2, 299.2, 232.1, 204.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₀FN₄O₂, 389.2353; found 389.2352.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{{1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}methoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-122b).

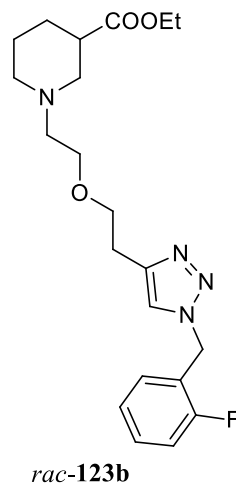
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-50 (52 mg, 0.217 mmol) reacted with 2-fluorobenzyl azide **33b** (36 mg, 0.239 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and filtration over a short silica column (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (79 mg, 93%).



$R_f = 0.43$ (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 2941, 2864, 2804, 1727, 1618, 1589, 1493, 1458, 1369, 1311, 1275, 1233, 1183, 1154, 1123, 1097, 1047, 1031, 945, 848, 760 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.7 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.40 (qd, $J = 11.9/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.50–1.62 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.68 (dp, $J = 13.4/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.93 (dq, $J = 12.9/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.00 (td, $J = 11.2/3.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.16 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.51–2.64 (m, 3 H; OCH₂CH₂; CHC=O), 2.78 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.01 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.64 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂), 4.11 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.64 (s, 2 H; C_{ar}CH₂O), 5.58 (s, 2 H; NCH₂C_{ar}), 7.09–7.14 (m, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.15 (td, $J = 7.5/1.1 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.28 (td, $J = 7.5/1.8 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.36 (tdd, $J = 7.5/5.3/1.8 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.58 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.3 °C): $\delta = 14.29$ (CH₃), 24.58 (CH₂CH₂CH), 26.94 (CH₂CH₂CH), 41.85 (CHC=O), 47.70 (d, $J_{CF} = 4.4 \text{ Hz}$; NCH₂C_{ar}), 54.08 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.90 (NCH₂CH), 58.10 (OCH₂CH₂), 60.37 (CH₂CH₃), 64.60 (C_{ar}CH₂O), 68.02 (OCH₂CH₂), 115.90 (d, $J_{CF} = 21.1 \text{ Hz}$; FC_{ar}CH_{ar}), 121.97 (d, $J_{CF} = 14.5 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}), 122.68 (d, $J_{CF} = 1.8 \text{ Hz}$; CH_{tri}), 124.91 (d, $J_{CF} = 3.7 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.72 (d, $J_{CF} = 3.2 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 130.99 (d, $J_{CF} = 8.2 \text{ Hz}$; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 145.79 (C_{ar}CH_{tri}), 160.61 (d, $J_{CF} = 247.9 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.26 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 413.2 ([M+Na]⁺), 391.2 (100%, [M+H]⁺), 184.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391.2145; found 391.2143.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-123b).

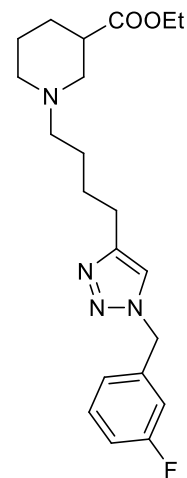
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-58 (53 mg, 0.209 mmol) reacted with 2-fluorobenzyl azide **33b** (35 mg, 0.230 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and filtration over a short silica column (EtOAc 100% → EtOAc/Et₃N 19:1) yielded a colorless oil (80 mg, 95%).



$R_f = 0.43$ (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 3072, 2940, 2864, 2802, 1727, 1618, 1589, 1552, 1493, 1458, 1368, 1311, 1276, 1233, 1183, 1154, 1115, 1032, 964, 945, 842, 790, 759, 702 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.6 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.40 (qd, $J = 12.0/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.49–1.60 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.68 (dp, $J = 13.4/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.93 (dq, $J = 12.9/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.00 (td, $J = 11.2/2.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.17 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.53 (tt, $J = 10.8/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.56 (td, $J = 5.9/1.1 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.78 (dbr, $J = 11.3 \text{ Hz}$; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.99 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 2.99–3.04 (m, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.57 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 3.70 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 4.11 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 5.57 (s, 2 H; NCH₂C_{ar}), 7.08–7.16 (m, 2 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}; FC_{ar}CH_{ar}), 7.23 (td, $J = 7.5/1.8 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.34 (tdd, $J = 7.4/5.3/1.8 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.48 (sbr, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 18.7 °C): $\delta = 14.28$ (CH₃), 24.61 (CH₂CH₂CH), 26.55 (C_{ar}CH₂CH₂), 26.94 (CH₂CH₂CH), 41.86 (CHC=O), 47.49 (d, $J_{CF} = 4.6 \text{ Hz}$; NCH₂C_{ar}), 54.09 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.89 (NCH₂CH), 58.07 (OCH₂CH₂N), 60.37 (CH₂CH₃), 68.54 (OCH₂CH₂N), 69.89 (C_{ar}CH₂CH₂), 115.79 (d, $J_{CF} = 21.1 \text{ Hz}$; FC_{ar}CH_{ar}), 122.06 (CH_{tri}), 122.36 (d, $J_{CF} = 14.8 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}), 124.83 (d, $J_{CF} = 3.8 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.46 (d, $J_{CF} = 3.3 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 130.74 (d, $J_{CF} = 8.2 \text{ Hz}$; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 145.81 (C_{ar}CH_{tri}), 160.49 (d, $J_{CF} = 247.6 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.25 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 428.2 ([M+Na]⁺), 405.2 (100%, [M+H]⁺), 359.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₀FN₄O₃, 405.2302; found 405.2302. C₂₁H₂₉FN₄O₃ (404.48): calcd C 62.36, H 7.23, N 13.85; found C 62.20, H 7.64, N 13.77.

(*RS*)-Ethyl 1-{4-[1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-121c**).**

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**45** (356 mg, 1.500 mmol) reacted with 3-fluorobenzyl azide **33c** (257 mg, 1.500 mmol, 1.0 eq) for 2.5 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc/MeOH 19:1) yielded a brownish oil (112 mg, 19%).

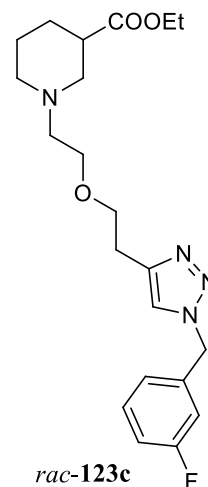


rac-**121c**

$R_f = 0.54$ (EtOAc/MeOH 19:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3114, 3061, 2940, 2860, 2804, 2758, 1722, 1619, 1593, 1555, 1492, 1469, 1456, 1388, 1371, 1323, 1251, 1219, 1175, 1151, 1133, 1089, 1056, 1028, 991, 963, 930, 895, 878, 862, 797, 777, 752, 717, 679 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 23.2 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.43 (qd, $J = 12.0/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50–1.60 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.64–1.74 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90–1.98 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.11 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.35 (dd, $J = 9.0/6.6 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54 (tt, $J = 10.6/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.71–2.76 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.72 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.96 (dbr, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.12 (qd, $J = 7.2/0.8 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 5.49 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.94 (dt, $J = 9.2/2.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.01–7.06 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.25 (sbr, 1 H; CH_{tri}), 7.34 (td, $J = 7.9/5.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.4 °C): $\delta = 14.28$ (CH_3), 24.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.67 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.53 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.10 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.98 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.36 (d, $J_{\text{CF}} = 1.9 \text{ Hz}$; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.55 (NCH_2CH), 58.62 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.34 (CH_2CH_3), 114.94 (d, $J_{\text{CF}} = 22.3 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 115.67 (d, $J_{\text{CF}} = 21.1 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 120.73 (CH_{tri}), 123.50 (d, $J_{\text{CF}} = 3.2 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.75 (d, $J_{\text{CF}} = 8.3 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 137.48 (d, $J_{\text{CF}} = 7.2 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 148.87 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 163.05 (d, $J_{\text{CF}} = 247.6 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.33 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 389 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 170 (20), 109 (4). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$, 388.2275; found 388.2271.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-123c).

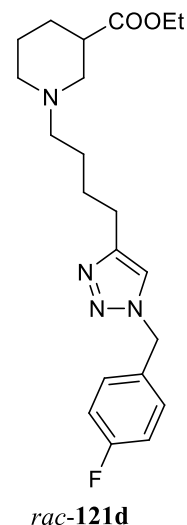
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**58** (55 mg, 0.217 mmol) reacted with 3-fluorobenzyl azide **33c** (36 mg, 0.239 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and purification by MPLC (EtOAc 100% → EtOAc/MeOH 9:1) yielded a yellow oil (50 mg, 57%).



$R_f = 0.38$ (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3417, 2939, 2864, 1725, 1618, 1592, 1489, 1452, 1365, 1312, 1254, 1222, 1154, 1115, 1031, 963, 862, 804, 774, 748 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 19.3 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (td, $J = 7.1/0.7$ Hz, 3 H; CH₃), 1.40 (qd, $J = 11.9/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.47–1.59 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.68 (dp, $J = 13.3/3.8$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.92 (dq, $J = 12.8/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.01 (td, $J = 11.1/3.0$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.17 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.51 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.76 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 2.98–3.03 (m, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 3.70 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 4.11 (q_{br}, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 5.51 (s, 2 H; NCH₂C_{ar}), 6.94 (dt, $J = 9.2/2.1$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 7.00–7.06 (m, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.34 (td, $J = 8.0/5.8$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.48 (s_{br}, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 20.3 °C): $\delta = 14.31$ (CH₃), 24.66 (CH₂CH₂CH), 26.61 (C_{ar}CH₂CH₂), 26.97 (CH₂CH₂CH), 41.92 (CHC=O), 53.36 (d, $J_{CF} = 1.9$ Hz; NCH₂C_{ar}), 54.13 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.91 (NCH₂CH), 58.12 (OCH₂CH₂N), 60.42 (CH₂CH₃), 68.60 (OCH₂CH₂N), 69.87 (C_{ar}CH₂CH₂), 114.95 (d, $J_{CF} = 22.3$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 115.66 (d, $J_{CF} = 21.1$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 122.05 (CH_{tri}), 123.49 (d, $J_{CF} = 3.0$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 130.75 (d, $J_{CF} = 8.2$ Hz; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 137.59 (d, $J_{CF} = 7.3$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 146.12 (C_{ar}CH_{tri}), 163.08 (d, $J_{CF} = 247.6$ Hz; FC_{ar}), 174.25 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 405 (100, [M+H]⁺), 183 (80), 170 (73), 109 (26). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₂₁H₂₉FN₄O₃, 404.2224; found 404.2223.

(*RS*)-Ethyl 1-{4-[1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-121d).

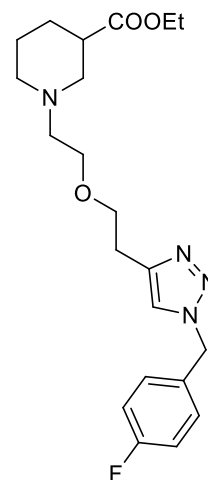
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**45** (273 mg, 1.000 mmol) reacted with 4-fluorobenzyl azide **33d** (171 mg, 1.000 mmol, 1.0 eq) for 4 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc/MeOH 19:1) yielded a pale yellow resin (266 mg, 68%).



$R_f = 0.44$ (EtOAc/MeOH 19:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3114, 3061, 2940, 2858, 2803, 2757, 1723, 1608, 1513, 1468, 1438, 1388, 1371, 1322, 1272, 1228, 1175, 1151, 1134, 1097, 1056, 1029, 991, 878, 848, 821, 786, 676, 647 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.3 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.42 (qd, $J = 11.8/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.49–1.61 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.61–1.75 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89–1.98 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.10 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34 (dd, $J = 9.0/6.4 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54 (tt, $J = 10.6/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.71 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.71–2.77 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.96 (dbr, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.12 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 5.47 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.02–7.08 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.23–7.29 (m, 3 H; CH_{tri} ; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.6 °C): $\delta = 14.12$ (CH_3), 24.50 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.49 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.21 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.79 (CHC=O), 53.06 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.72 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.36 (NCH_2CH), 58.46 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.17 (CH_2CH_3), 115.89 (d, $J_{\text{CF}} = 21.7 \text{ Hz}$, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 120.47 (CH_{tri}), 129.74 (d, $J_{\text{CF}} = 8.4 \text{ Hz}$, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.84 (d, $J_{\text{CF}} = 3.3 \text{ Hz}$; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 148.56 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 162.61 (d, $J_{\text{CF}} = 247.6 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.14 (C=O) ppm. MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%): 388 (5, M^+), 343 (4), 170 (100), 156 (7), 109 (29). HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_2$, 389.2353; found 389.2347. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$ (388.49): calcd C 64.93, H 7.52, N 14.42; found C 64.86, H 7.52, N 14.38.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-123d).

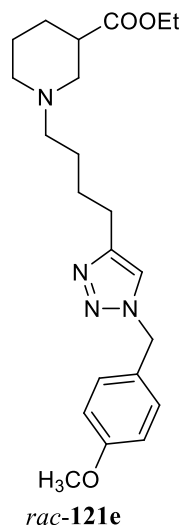
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**58** (70 mg, 0.276 mmol) reacted with 4-fluorobenzyl azide **33d** (46 mg, 0.304 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc/Et₃N 19:1) yielded a colorless oil (65 mg, 58%). *R*_f = 0.31 (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3419, 2940, 2865, 2795, 1728, 1674, 1606, 1512, 1454, 1368, 1311, 1224, 1157, 1118, 1031, 966, 842, 828, 775, 719, 694 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.0 °C, TMS): δ = 1.25 (t_{br}, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.40 (qd, *J* = 11.9/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.48–1.59 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.68 (dp, *J* = 13.3/3.8 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.93 (dq, *J* = 12.8/3.9 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.00 (td, *J* = 11.1/2.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.17 (t, *J* = 10.8 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.52 (tt, *J* = 10.7/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.76 (d_{br}, *J* = 11.4 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 2.99–3.04 (m, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 4.12 (qd, *J* = 7.1/1.0 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 5.48 (s, 2 H; NCH₂C_{ar}), 7.05 (t_{br}, *J* = 8.6 Hz, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.26 (dd, *J* = 8.6/5.3 Hz, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.40 (s_{br}, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 20.3 °C): δ = 14.33 (CH₃), 24.68 (CH₂CH₂CH), 26.61 (C_{ar}CH₂CH₂), 26.99 (CH₂CH₂CH), 41.93 (CHC=O), 53.30 (NCH₂C_{ar}), 54.15 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.92 (NCH₂CH), 58.13 (OCH₂CH₂N), 60.45 (CH₂CH₃), 68.58 (OCH₂CH₂N), 69.91 (C_{ar}CH₂CH₂), 116.12 (d, *J*_{CF} = 21.7 Hz, 2 C; FC_{ar}CH_{ar}), 121.83 (CH_{tri}), 129.90 (d, *J*_{CF} = 8.2 Hz, 2 C; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.02 (d, *J*_{CF} = 3.2 Hz; NCH₂C_{ar}), 146.04 (C_{ar}CH_{tri}), 162.86 (d, *J*_{CF} = 247.7 Hz; FC_{ar}), 174.32 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) *m/z* (%): 405 (100, [M+H]⁺), 183 (18), 170 (11), 109 (6). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₂₁H₂₉FN₄O₃, 404.2224; found 404.2224. C₂₁H₂₉FN₄O₃ (404.48): calcd C 62.36, H 7.23, N 13.85; found C 62.14, H 6.78, N 13.65.



rac-123d

(*RS*)-Ethyl 1-{4-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-121e**).**

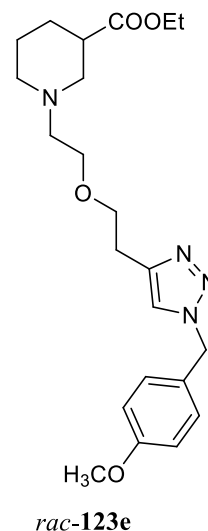
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**45** (356 mg, 1.500 mmol) reacted with 4-methoxybenzyl azide **33e** (245 mg, 1.500 mmol, 1.0 eq) for 6 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc 100%) yielded a slightly yellow oil (302 mg, 50%).



$R_f = 0.21$ (EtOAc 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3112, 3061, 2934, 2860, 2801, 2764, 1732, 1611, 1586, 1552, 1515, 1466, 1439, 1371, 1301, 1250, 1216, 1178, 1149, 1131, 1107, 1056, 1030, 989, 848, 781, 675 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.2°C , TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_2CH_3), 1.42 (qd, $J = 12.1/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), $1.48\text{--}1.59$ (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), $1.59\text{--}1.75$ (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), $1.89\text{--}1.99$ (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.10 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54 (tt, $J = 10.6/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.69 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.74 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.97 (dbr, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.80 (s, 3 H; OCH_3), 4.12 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 5.42 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.89 (dbr, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.19 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.22 (dbr, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 19.9°C): $\delta = 14.18$ (CHCH_3), 24.54 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.58 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.40 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.30 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.83 (CHC=O), 53.44 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.26 (OCH_3), 55.40 (NCH_2CH), 58.52 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.23 (CH_2CH_3), 114.33 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 120.32 (CH_{tri}), 129.28 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 129.51 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 148.40 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 159.51 (OC_{ar}), 174.18 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 401 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 170 (29), 109 (23). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3$, 401.2553; found 401.2546. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ (400.51): calcd C 65.97, H 8.05, N 13.99; found C 65.63, H 8.00, N 13.88.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-123e).

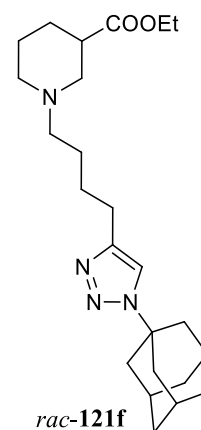
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-58 (96 mg, 0.379 mmol) reacted with 4-methoxybenzyl azide (62 mg, 0.379 mmol, 1.0 eq) for 3 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc/MeOH 19:1) gave a yellow oil (117 mg, 74%).



$R_f = 0.10$ (EtOAc/MeOH 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3073, 2939, 2864, 2804, 1726, 1612, 1286, 1551, 1515, 1464, 1441, 1368, 1304, 1250, 1221, 1178, 1154, 1112, 1031, 966, 825, 775 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 20.4 °C): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_2CH_3), 1.39 (qd, $J = 12.1/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50–1.60 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.67 (dp, $J = 13.4/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.93 (dq, $J = 13.0/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.00 (td, $J = 11.3/2.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.17 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.51–2.56 (m, 1 H; CHC=O), 2.56 (tbr, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.78 (dbr, $J = 11.1 \text{ Hz}$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.95 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.02 (dbr, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.56 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.67 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.79 (s, 3 H; OCH_3), 4.11 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 5.42 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.87 (dbr, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.21 (dbr, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.33 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.4 °C): $\delta = 14.29$ (CH_2CH_3), 24.50 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.55 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.72 (CHC=O), 53.57 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 54.06 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.39 (OCH_3), 55.81 (NCH_2CH), 58.03 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.44 (CH_2CH_3), 68.36 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.95 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 114.42 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 121.60 (CH_{tri}), 127.05 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 129.61 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 145.65 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 159.84 (OC_{ar}), 174.16 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 417 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 183 (22), 170 (16), 121 (27). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$, 416.2424; found 416.2422.

(*RS*)-Ethyl 1-[4-(1-adamantan-1-yl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-121f).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-45 (402 mg, 1.693 mmol) reacted with 1-azidoadamantane **33f** (300 mg, 1.693 mmol, 1.0 eq) for 3 h. Work-up and purification via multiple FCC (EtOAc 100% \rightarrow EtOAc/MeOH 19:1) yielded a colorless oil (579 mg, 82%).



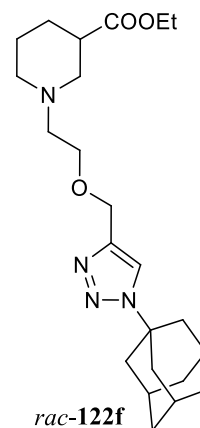
$R_f = 0.36$ (EtOAc/MeOH 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2915, 2854, 2801, 2771, 1729, 1549, 1520, 1451, 1370, 1310, 1177, 1149, 1101, 1032, 863 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 20.4 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.43 (qd, $J = 12.0/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.52–1.61 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.64–

1.75 (m, 3 H; $C_{ar}CH_2CH_2$; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.75–1.83 (m, 6 H; $CHCH_2CH$), 1.90–1.98 (m, 2 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 2.11 (t, $J = 10.3$ Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.23 (s_{br}, 6 H; $CHCH_2CN$), 2.25 (s_{br}, 3 H; $CHCH_2CN$), 2.34–2.39 (m, 2 H; $C_{ar}CH_2CH_2CH_2CH_2$), 2.55 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; $CHC=O$), 2.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H; $C_{ar}CH_2$), 2.77 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.99 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 7.35 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 21.9 °C): $\delta = 14.28$ (CH_3), 24.70 (CH_2CH_2CH), 25.81 ($C_{ar}CH_2$), 26.66 ($C_{ar}CH_2CH_2CH_2$), 27.12 (CH_2CH_2CH), 27.60 ($C_{ar}CH_2CH_2$), 29.50 (3 C; $CHCH_2CN$), 36.01 (3 C; $CHCH_2CH$), 42.00 ($CHC=O$), 43.06 (3 C; $CHCH_2CN$), 53.90 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.57 (NCH_2CH), 58.73 ($C_{ar}CH_2CH_2CH_2CH_2$), 59.12 ($CHCH_2CN$), 60.32 (CH_2CH_3), 116.93 (CH_{tri}), 147.11 ($C_{ar}CH_{tri}$), 174.35 ($C=O$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 415 (100, $[M+H]^+$), 170 (20), 135 (9). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $C_{24}H_{38}N_4O_2$, 414.2995; found 414.3000.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[(1-adamantan-1-yl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-122f).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-50 (61 mg, 0.255 mmol) reacted with 1-azidoadamantane **33f** (50 mg, 0.280 mmol, 1.1 eq) o.n. (14 h). Work-up and filtration over a short silica column (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7.5:2:0.5) yielded a colorless oil (94 mg, 89%).

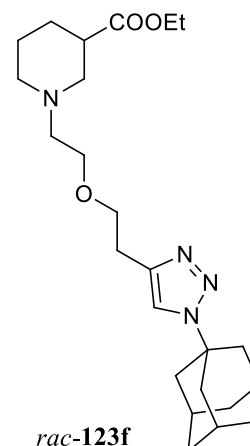
$R_f = 0.21$ (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7.5:2:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3143, 2912, 2855, 1729, 1453, 1391, 1369, 1359, 1346, 1310, 1273, 1226, 1180, 1154, 1143, 1102, 1052, 1036, 1014, 983, 966, 938, 911, 861, 842, 814, 754, 665$ cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 17.1 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.41 (qd, $J = 12.1/4.2$ Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,ax}CH$), 1.53–1.65 (m, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.71 (dp, $J = 13.3/3.6$ Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.75–1.84 (m, 6 H; $CHCH_2CH$), 1.95 (dq, $J = 12.9/3.9$ Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 2.02 (td, $J = 11.3/3.0$ Hz, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$), 2.18 (t, $J = 10.9$ Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.24 (s_{br}, 6 H; $CHCH_2CN$), 2.26 (s_{br}, 3 H; $CHCH_2CN$), 2.58 (tt, $J = 10.9/3.8$ Hz, 1 H; $CHC=O$), 2.62 (td, $J = 5.9/2.7$ Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 2.81 (dt, $J = 11.2/3.8$ Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 3.05 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 3.66 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.66 (s, 2 H; $C_{ar}CH_2$), 7.63 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 18.6 °C): $\delta = 14.28$ (CH_3), 24.62 (CH_2CH_2CH), 26.98 (CH_2CH_2CH), 29.47 (3 C; $CHCH_2CN$), 35.95 (3 C; $CHCH_2CH$), 41.86 ($CHC=O$), 43.01 (3 C; $CHCH_2CN$), 54.07 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.90 (NCH_2CH), 58.11 (OCH_2CH_2), 59.52 ($CHCH_2CN$), 60.34 (CH_2CH_3), 64.82 ($C_{ar}CH_2$), 67.94 (OCH_2CH_2), 118.96 (CH_{tri}), 144.19 ($C_{ar}CH_{tri}$), 174.26 ($C=O$) ppm. MS (ESI^+) m/z : 440.3 ($[M+Na]^+$), 417.3 (100%, $[M+H]^+$), 126.7. HRMS (ESI^+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{37}N_4O_3$, 417.2866; found 417.2864.



(*RS*)-Ethyl 1-{2-[(1-adamantan-1-yl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-123f).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**58** (55 mg, 0.217 mmol) reacted with 1-azidoadamantane **33f** (42 mg, 0.239 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc/Et₃N 19:1) yielded a yellow oil (26 mg, 28%).

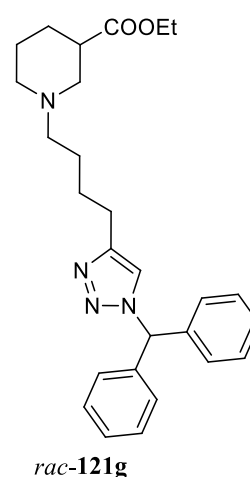
$R_f = 0.44$ (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 2911, 2854, 1729, 1551, 1452, 1359, 1310, 1221, 1179, 1153, 1102, 1034, 876, 842, 811, 789, 747 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21.8 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.42 (qd, $J = 12.0/4.2 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.54–1.64 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.71 (dp, $J = 13.4/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.75–1.83 (m, 6 H; CHCH₂CH), 1.95 (dq, $J = 13.0/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.03 (td, $J = 11.2/3.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.21 (t, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.23 (s_{br}, 6 H; CHCH₂CN), 2.25 (s_{br}, 3 H; CHCH₂CN), 2.54–2.64 (m, 3 H; CHC=O; OCH₂CH₂N), 2.82 (d_{br}, $J = 11.4 \text{ Hz}$; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.00 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 3.04 (d_{br}, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.60 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 3.72 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 4.12 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 7.45 (s_{br}, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 22.8 °C): $\delta = 14.32$ (CH₃), 24.67 (CH₂CH₂CH), 26.65 (C_{ar}CH₂CH₂), 27.00 (CH₂CH₂CH), 29.55 (3 C; CHCH₂CN), 36.06 (3 C; CHCH₂CH), 41.91 (CHC=O), 43.10 (3 C; CHCH₂CN), 54.14 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.99 (NCH₂CH), 58.19 (OCH₂CH₂N), 59.25 (CHCH₂CN), 60.41 (CH₂CH₃), 68.54 (OCH₂CH₂N), 70.27 (C_{ar}CH₂CH₂), 118.04 (CH_{tri}), 144.17 (C_{ar}CH_{tri}), 174.27 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 431 (100, [M+H]⁺), 183 (35), 170 (11), 135 (13). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₂₄H₃₈N₄O₃, 430.2944; found 430.2961.



(*RS*)-Ethyl 1-[4-(1-benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-121g).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**45** (258 mg, 1.087 mmol) reacted with benzhydryl azide **33g** (227 mg, 1.087 mmol, 1.0 eq) for 18 h. Work-up and purification by FCC (*n*-pentane/EtOAc 4:1 + 1% Et₃N) gave a pale yellow oil (350 mg, 72%).

$R_f = 0.28$ (*n*-pentane/EtOAc 4:1 + 1% Et₃N). IR (film): $\tilde{\nu} = 3136, 3063, 3030, 2939, 2861, 2806, 2770, 1727, 1600, 1547, 1496, 1454, 1371, 1309, 1273, 1219, 1179, 1152, 1105, 1079, 1042, 1031, 1002, 916, 868, 794, 754, 729, 699 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.0 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.42 (qd, $J = 12.1/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.50–1.60 (m, 3 H;



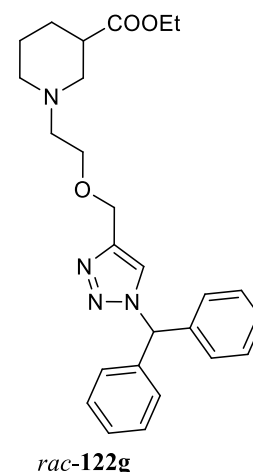
$C_{ar}CH_2CH_2CH_2$; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.63–1.74 (m, 3 H; $C_{ar}CH_2CH_2$; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.90–1.97 (m, 2 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 2.10 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.32–2.38 (m, 2 H; $C_{ar}CH_2CH_2CH_2CH_2$), 2.54 (tt, $J = 10.6/3.7$ Hz, 1 H; $CHC=O$), 2.72 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H; $C_{ar}CH_2$), 2.73–2.77 (m, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.96 (dbr, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 7.07 (s, 1 H; $C_{ar}CHC_{ar}$), 7.09–7.12 (m, 4 H; $CH_{ar,ortho}$), 7.14 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.32–7.38 (m, 6 H; $CH_{ar,meta}$; $CH_{ar,para}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 22.4 °C): $\delta = 14.34$ (CH_3), 24.72 (CH_2CH_2CH), 25.86 ($C_{ar}CH_2$), 26.62 ($C_{ar}CH_2CH_2CH_2$), 27.17 (CH_2CH_2CH), 27.50 ($C_{ar}CH_2CH_2$), 42.02 ($CHC=O$), 53.89 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.61 (NCH_2CH), 58.70 ($C_{ar}CH_2CH_2CH_2CH_2$), 60.41 (CH_2CH_3), 68.02 ($C_{ar}CHC_{ar}$), 120.77 (CH_{tri}), 128.21 (4 C; $CH_{ar,ortho}$), 128.58 (2 C; $CH_{ar,para}$), 128.99 (4 C; $CH_{ar,meta}$), 138.52 (2 C; $C_{ar}CHC_{ar}$), 148.10 ($C_{ar}CH_{tri}$), 174.38 ($C=O$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 447 (100, $[M+H]^+$), 170 (41), 168 (11), 167 (55). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $C_{27}H_{34}N_4O_2$, 446.2682; found 446.2683.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[(1-benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-122g).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-50 (146 mg, 0.610 mmol) reacted with benzhydryl azide **33g** (128 mg, 0.610 mmol, 1.0 eq) for 4 h. Work-up and purification via FCC (EtOAc/MeOH 19:1) yielded a colorless oil (241 mg, 88%).

$R_f = 0.27$ (EtOAc/MeOH 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3137, 3089, 3063, 3031, 2941, 2863, 2800, 1727, 1600, 1496, 1454, 1369, 1311, 1273, 1224, 1180, 1154, 1110, 1044, 1031, 966, 946, 868, 846, 814, 749, 728, 700, 660, 640$ cm^{-1} .

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 17.0 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.39 (qd, $J = 12.1/4.0$ Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,ax}CH$), 1.49–1.59 (m, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.67 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.92 (dq, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 1.98 (td, $J = 11.2/2.9$ Hz, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$), 2.17 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.51–2.64 (m, 3 H; OCH_2CH_2 ; $CHC=O$), 2.77 (dbr, $J = 11.2$ Hz; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 3.01 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 3.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.66 (s, 2 H; $C_{ar}CH_2$), 7.10 (s, 1 H; $C_{ar}CHC_{ar}$), 7.11–7.14 (m, 4 H; $CH_{ar,ortho}$), 7.32–7.38 (m, 6 H; $CH_{ar,meta}$; $CH_{ar,para}$), 7.44 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 17.8 °C): $\delta = 14.21$ (CH_3), 24.48 (CH_2CH_2CH), 26.86 (CH_2CH_2CH), 41.72 ($CHC=O$), 53.94 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.85 (NCH_2CH), 58.00 (OCH_2CH_2), 60.27 (CH_2CH_3), 64.58 ($C_{ar}CH_2$), 67.91 (OCH_2CH_2), 68.06 ($C_{ar}CHC_{ar}$), 122.63 (CH_{tri}), 128.07 (4 C; $CH_{ar,ortho}$), 128.55 (2 C; $CH_{ar,para}$), 128.90 (4 C; $CH_{ar,meta}$), 138.09 (2 C; $C_{ar}CHC_{ar}$), 145.00 ($C_{ar}CH_{tri}$), 174.12 ($C=O$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 449 (100, $[M+H]^+$), 183 (11), 170 (19), 167 (20). HRMS (ESI^+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{26}H_{33}N_4O_3$,

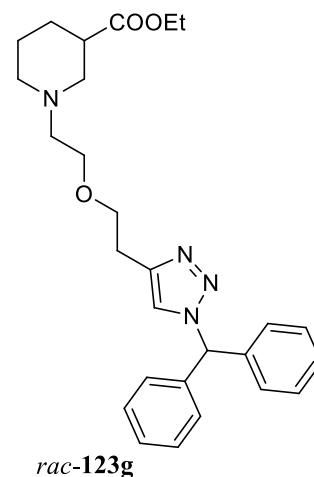


449.2553; found 449.2542. $C_{26}H_{32}N_4O_3$ (448.56): calcd C 69.62, H 7.19, N 12.49; found C 69.28, H 7.31, N 12.38.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(1-benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-123g).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-58 (82 mg, 0.324 mmol) reacted with benzhydryl azide **33g** (68 mg, 0.324 mmol, 1.0 eq) for 2.5 h. Work-up and purification via FCC (EtOAc/MeOH 19:1) yielded a colorless oil (241 mg, 88%).

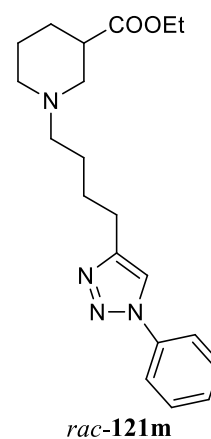
R_f = 0.22 (EtOAc/MeOH 19:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3137, 3088, 3063, 3031, 2939, 2863, 2800, 1728, 1599, 1550, 1496, 1466, 1453, 1369, 1309, 1224, 1180, 1154, 1113, 1031, 966, 867, 845, 792, 753, 731, 699 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 17.2 °C, TMS): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.39 (q, J = 12.0/4.0 Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,ax}CH$), 1.47–1.59 (m, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.66 (dp, J = 13.3/3.7 Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.88–2.02 (m, 2 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 2.16 (t, J = 10.8 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.46–2.58 (m, 3 H; OCH_2CH_2N ; $CHC=O$), 2.76 (dbr, J = 11.0 Hz; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.99 (t, J = 6.6 Hz, 3 H; $C_{ar}CH_2$; $NCH_{2,eq}CH$), 3.55 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; OCH_2CH_2N), 3.70 (t, J = 6.7 Hz, 2 H; $C_{ar}CH_2CH_2$), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 7.07 (s, 1 H; $C_{ar}CHC_{ar}$), 7.10–7.14 (m, 4 H; $CH_{ar,ortho}$), 7.30 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.32–7.40 (m, 6 H; $CH_{ar,meta}$; $CH_{ar,para}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 18.9 °C): δ = 14.30 (CH_3), 24.59 (CH_2CH_2CH), 26.63 ($C_{ar}CH_2$), 26.93 (CH_2CH_2CH), 41.83 ($CHC=O$), 54.09 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.94 (NCH_2CH), 58.09 (OCH_2CH_2N), 60.39 (CH_2CH_3), 68.00 ($C_{ar}CHC_{ar}$), 68.55 (OCH_2CH_2N), 69.96 ($C_{ar}CH_2CH_2$), 121.98 (CH_{tri}), 128.18 (4 C; $CH_{ar,ortho}$), 128.55 (2 C; $CH_{ar,para}$), 128.94 (4 C; $CH_{ar,meta}$), 138.44 (2 C; $C_{ar}CHC_{ar}$), 145.05 ($C_{ar}CH_{tri}$), 174.26 ($C=O$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 463 (100, $[M+H]^+$), 183 (33), 170 (15), 167 (17). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $C_{27}H_{34}N_4O_3$, 462.2631; found 462.2676.



(*RS*)-Ethyl 1-[4-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-121m).

For the one-pot synthesis of *rac*-121m, a slightly modified procedure originally described by Feldman *et al.* was applied.^[148]

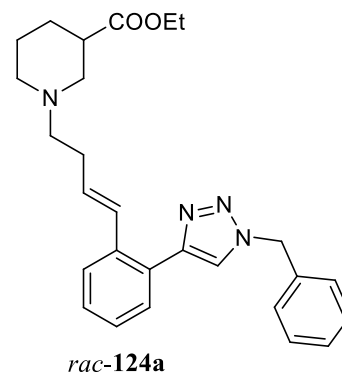
Therefore, the alkyne *rac*-45 (475 mg, 2.00 mmol) was dissolved in 4 mL of a mixture of DMSO and water (9:1). Next, iodobenzene **136** (408 mg, 2.00 mmol, 1 eq), NaN₃ (312 mg, 4.80 mmol, 2.4 eq), *L*-proline (92 mg, 0.80 mmol, 0.4 eq), Na₂CO₃ (85 mg, 0.80 mmol, 0.4 eq), CuSO₄ · 5 H₂O (100 mg, 0.40 mmol, 0.2 eq) and sodium ascorbate (159 mg, 0.80 mmol, 0.4 eq) were added. The mixture was stirred at 65 °C for 5 h. Work-up was done as described in **GP-4**. The crude product was purified by FCC (EtOAc 100%) to give a yellow oil (301 mg, 42%).



R_f = 0.18 (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3142, 3072, 2940, 2861, 2805, 2772, 1729, 1599, 1554, 1503, 1467, 1445, 1421, 1371, 1273, 1229, 1178, 1152, 1102, 1074, 1042, 988, 911, 861, 797, 759, 690 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.1 °C, TMS): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.44 (qd, J = 11.9/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.52–1.64 (m, 3 H; C_{ar}CH₂CH₂CH₂; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.69–1.79 (m, 3 H; C_{ar}CH₂CH₂; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90–2.01 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH_{2,eq}CH), 2.14 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.39 (dd, J = 9.0/6.2 Hz, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.55 (tt, J = 10.6/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.77 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2 H; C_{ar}CH₂), 2.99 (dbr, J = 11.0 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 7.41 (tt, J = 7.4/1.5 Hz, 1 H; CH_{ar,para}), 7.48–7.53 (m, 2 H; CH_{ar,meta}), 7.71–7.74 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}), 7.75 (sbr, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 19.2 °C): δ = 14.26 (CH₃), 24.65 (CH₂CH₂CH), 25.60 (C_{ar}CH₂), 26.52 (C_{ar}CH₂CH₂CH₂), 27.07 (CH₂CH₂CH), 27.38 (C_{ar}CH₂CH₂), 41.93 (CHC=O), 53.90 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.52 (NCH₂CH), 58.63 (C_{ar}CH₂CH₂CH₂CH₂), 60.34 (CH₂CH₃), 118.95 (CH_{tri}), 120.41 (2 C; CH_{ar,ortho}), 128.46 (CH_{ar,para}), 129.71 (2 C; CH_{ar,meta}), 137.27 (NCH₂C_{ar}), 148.85 (C_{ar}CH_{tri}), 174.30 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 357 (100, [M+H]⁺), 311 (3), 170 (18), 145 (3). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₂₀H₂₉N₄O₂, 404.2283; found 404.2223.

(*RS*)-Ethyl 1-{(*E*)-4-[2-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-124a).

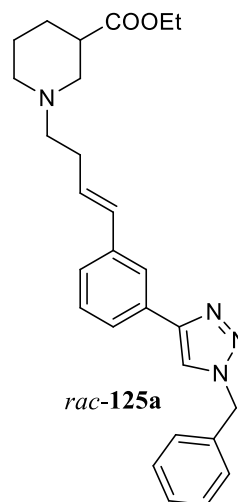
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-69 (58 mg, 0.185 mmol) reacted with benzyl azide **33a** (27 mg, 0.204 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Work-up and purification by MPLC (hexanes/EtOAc 1:2 → EtOAc 100%) yielded a slightly yellow oil (64 mg, 78%).



$R_f = 0.17$ (hexanes/EtOAc 1:2). IR (film): $\tilde{\nu} = 3136, 3062, 3032, 2941, 2854, 2806, 1726, 1647, 1496, 1456, 1371, 1308, 1211, 1182, 1151, 1099, 1068, 1039, 972, 862, 806, 764, 725, 696 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.7 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.45 (qd, $J = 12.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.52–1.62 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73 (dp, $J = 13.3/3.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.95 (dq, $J = 12.9/4.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.01 (td, $J = 11.1/2.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.18 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.33–2.39 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.42–2.48 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.56 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.77 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.00 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (qd, $J = 7.1/1.4$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 5.61 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.10 (dt, $J = 15.8/6.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.27–7.33 (m, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.34–7.42 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.47–7.50 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.52 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.67–7.72 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.6 °C): $\delta = 14.36$ (CH_3), 24.78 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.13 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.87 (CHCHCH_2), 42.06 (CHC=O), 53.84 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54.29 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 55.49 (NCH_2CH), 58.47 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.47 (CH_2CH_3), 122.67 (CH_{tri}), 126.82 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 127.32 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.15 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.45 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.59 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.89 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.28 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.32 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.77 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.85 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 134.91 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 136.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 147.09 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.35 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 445 (47, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 170 (100), 142 (2), 103 (3). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$, 444.2525; found 444.2526.

(*RS*)-Ethyl 1-{(*E*)-4-[3-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-125a).

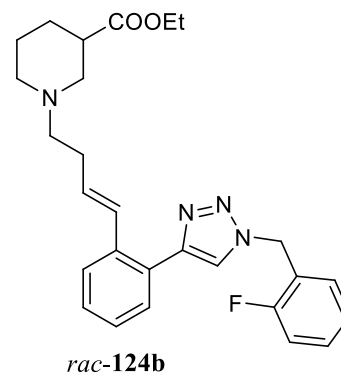
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-70 (62 mg, 0.199 mmol) reacted with benzyl azide **33a** (31 mg, 0.219 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and purification by MPLC (hexanes/EtOAc 1:2 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (88 mg, 99%).



$R_f = 0.43$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3127, 3064, 3030, 2940, 2853, 2804, 2765, 1726, 1608, 1586, 1549, 1497, 1454, 1369, 1355, 1311, 1272, 1223, 1179, 1152, 1135, 1095, 1075, 1045, 1030, 964, 880, 862, 788, 724, 693 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.45 (qd, $J = 12.0/3.9$ Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.54–1.64 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.74 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.95 (dq, $J = 12.9/3.9$ Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}), 2.04 (td, $J = 11.2/2.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.20 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.39–2.45 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.47–2.53 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.57 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.81 (d_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.04 (d_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 5.56 (s, 2 H; NCH₂C_{ar}), 6.27 (dt, $J = 15.8/6.7$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.27–7.33 (m, 4 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH; CH_{ar,ortho}), 7.34–7.40 (m, 3 H; CH_{ar,meta}; CH_{ar,para}), 7.60 (dt, $J = 7.4/1.6$ Hz, 1 H; C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.68 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.81 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; C_{ar}CH_{ar}C_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20 °C): $\delta = 14.30$ (CH₃), 24.71 (NCH₂CH₂CH₂), 27.08 (NCH₂CH₂CH₂), 30.73 (CHCHCH₂), 41.99 (CHC=O), 53.79 (NCH₂CH₂CH₂), 54.28 (NCH₂C_{ar}), 55.44 (NCH₂CH), 58.54 (CHCHCH₂CH₂), 60.38 (CH₂CH₃), 119.66 (CH_{tri}), 123.28 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 124.35 (C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 125.92 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 128.12 (2 C; CH_{ar,ortho}), 128.84 (CH_{ar,para}), 129.01 (C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 129.22 (2 C; CH_{ar,meta}), 129.25 (C_{ar}CHCH), 130.58 (C_{ar}CHCH), 130.76 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 134.77 (NCH₂C_{ar}), 138.29 (C_{ar}CHCH), 148.22 (C_{ar}CH_{tri}), 174.33 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 445.3 (100%, [M+H]⁺), 399.2, 222.5. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₃₃N₄O₂, 445.2604; found 445.2597.

(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{2-[1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-124b).

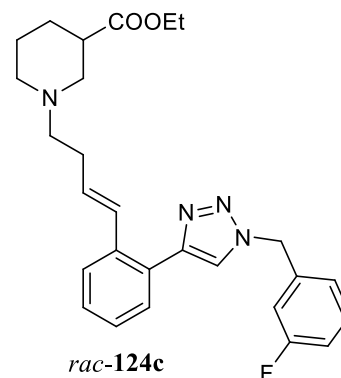
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**69** (62 mg, 0.199 mmol) reacted with 2-fluorobenzyl azide **33b** (45 mg, 0.299 mmol, 1.5 eq) for 25 h. Work-up and purification by MPLC (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (69 mg, 75%).



$R_f = 0.36$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3060, 2940, 2805, 1727, 1618, 1589, 1493, 1458, 1370, 1354, 1310, 1276, 1233, 1181, 1152, 1098, 1068, 1037, 972, 848, 808, 759, 701 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.9 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.46 (qd, $J = 11.9/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.54–1.63 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.74 (dp, $J = 13.3/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.92–1.98 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.04 (td, $J = 11.1/2.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.36–2.42 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.47–2.51 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.57 (tt, $J = 10.7/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.80 (dbr, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.03 (dbr, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (qd, $J = 7.1/1.3 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 5.66 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.11 (dt, $J = 15.7/6.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.65 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.14 (ddd, $J = 9.5/8.4/1.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.17 (td, $J = 7.5/1.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.28–7.32 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.33 (td, $J = 7.6/1.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.37 (dddd, $J = 8.1/7.3/5.4/1.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.47–7.51 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.64 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.69–7.72 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 18.9 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.70 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.07 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.79 (CHCHCH_2), 41.96 (CHC=O), 47.85 (d, $J_{\text{CF}} = 4.3 \text{ Hz}$; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.77 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.40 (NCH_2CH), 58.41 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.44 (CH_2CH_3), 115.91 (d, $J_{\text{CF}} = 21.1 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 122.16 (d, $J_{\text{CF}} = 14.6 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 122.89 (CH_{tri}), 124.97 (d, $J_{\text{CF}} = 3.7 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 126.81 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 127.29 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.43 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.22 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.74 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.67 (d, $J_{\text{CF}} = 3.2 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.84 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 131.02 (d, $J_{\text{CF}} = 8.2 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 136.27 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 146.99 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 160.64 (d, $J_{\text{CF}} = 247.7 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.30 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 463.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 449.2, 222.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_2$, 463.2509; found 463.2500.

(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{2-[1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-124c).

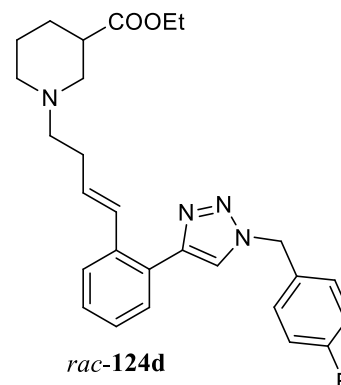
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**69** (62 mg, 0.199 mmol) reacted with 3-fluorobenzyl azide **33c** (45 mg, 0.299 mmol, 1.5 eq) for 20 h. Work-up and purification by MPLC (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (82 mg, 89%).



$R_f = 0.36$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3060, 2940, 2853, 2805, 2769, 1726, 1618, 1592, 1489, 1479, 1466, 1452, 1370, 1363, 1306, 1255, 1222, 1181, 1151, 1137, 1099, 1068, 1039, 972, 863, 797, 761, 677 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.6 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.45 (qd, $J = 12.0/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.51–1.63 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.74 (dp, $J = 13.3/3.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.91–1.98 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.02 (td, $J = 11.0/2.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.19 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.35–2.42 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.44–2.50 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.56 (tt, $J = 10.6/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.78 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.01 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (qd, $J = 7.1/0.8 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 5.61 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.11 (dt, $J = 15.8/6.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.64 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.01 (dt, $J = 9.3/1.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.06 (td, $J = 8.4/2.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.09 (dbr, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.28–7.34 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.37 (td, $J = 8.0/5.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.48–7.52 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.58 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.68–7.73 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.2 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.70 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.07 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.79 (CHCHCH_2), 41.96 (CHC=O), 47.85 (d, $J_{\text{CF}} = 4.3 \text{ Hz}$; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.77 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.40 (NCH_2CH), 58.41 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.44 (CH_2CH_3), 115.00 (d, $J_{\text{CF}} = 22.3 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 115.84 (d, $J_{\text{CF}} = 21.0 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 122.73 (CH_{tri}), 123.55 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 126.82 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 127.32 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.52 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 129.27 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.63 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.88 (d, $J_{\text{CF}} = 6.6 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.93 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 136.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 137.29 (d, $J_{\text{CF}} = 7.3 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 147.18 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 163.07 (d, $J_{\text{CF}} = 248.0 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.30 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 485.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 463.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 449.2, 222.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_2$, 463.2509; found 463.2498.

(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{2-[1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-124d).

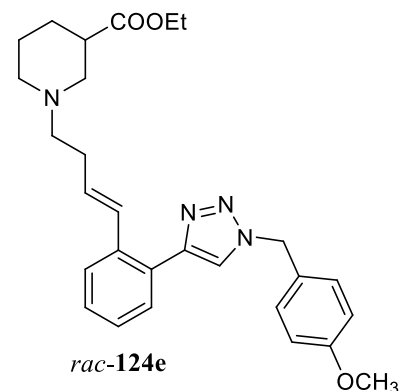
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**69** (62 mg, 0.199 mmol) reacted with 4-fluorobenzyl azide **33d** (45 mg, 0.299 mmol, 1.5 eq) for 20 h. Work-up and purification by MPLC (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (83 mg, 90%).



$R_f = 0.36$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3060, 2941, 2853, 2805, 2770, 1727, 1647, 1605, 1511, 1478, 1467, 1447, 1370, 1353, 1303, 1274, 1225, 1181, 1158, 1136, 1098, 1068, 1039, 972, 842, 762, 696 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.9 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.46 (qd, $J = 11.9/4.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.52–1.62 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73 (dp, $J = 13.2/3.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.95 (dq, $J = 13.0/4.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.02 (td, $J = 11.0/2.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.19 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34–2.39 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.43–2.48 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.56 (tt, $J = 10.5/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.76 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.00 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (qd, $J = 7.2/1.5$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 5.57 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.11 (dt, $J = 15.7/6.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.05–7.10 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.26–7.34 (m, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.48–7.51 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.54 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.67–7.70 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 19.0 °C): $\delta = 14.27$ (CH_3), 24.67 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.02 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.81 (CHCHCH_2), 41.92 (CHC=O), 53.42 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.77 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.36 (NCH_2CH), 58.38 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.42 (CH_2CH_3), 116.19 (d, $J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 122.51 (CH_{tri}), 126.77 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 127.28 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.37 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.45 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 129.23 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.61 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 129.96 (d, $J_{\text{CF}} = 8.4$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.73 (d, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 130.82 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 136.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 147.08 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 162.86 (d, $J_{\text{CF}} = 248.1$ Hz; FC_{ar}), 174.27 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 485.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 463.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 449.2, 222.7. HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_2$, 463.2509; found 463.2498.

(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{2-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-124e).

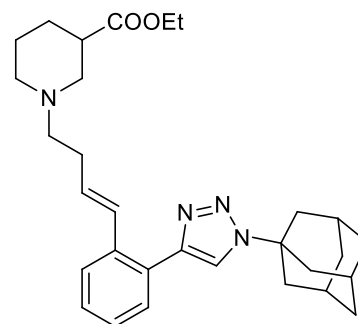
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**69** (62 mg, 0.199 mmol) reacted with 4-methoxybenzyl azide **33e** (49 mg, 0.299 mmol, 1.5 eq) for 25 h. Work-up and purification by MPLC (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (77 mg, 82%).



$R_f = 0.33$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3060, 2938, 2805, 1726, 1612, 1586, 1514, 1465, 1441, 1370, 1304, 1250, 1178, 1151, 1135, 1099, 1068, 1032, 972, 850, 826, 764, 701 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.9 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.45 (qd, $J = 11.9/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.53–1.62 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.74 (dp, $J = 13.3/3.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.95 (dq, $J = 12.9/4.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.02 (td, $J = 11.0/2.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.19 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34–2.39 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.44–2.48 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.57 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.77 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.01 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.80 (s, 3 H; OCH_3), 4.13 (qd, $J = 7.1/1.2$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 5.53 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.10 (dt, $J = 15.8/6.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.89–6.93 (m, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.25–7.31 (m, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.47–7.50 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.49 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.66–7.69 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 19.7 °C): $\delta = 14.31$ (CH_2CH_3), 24.71 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.07 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.81 (CHCHCH_2), 41.96 (CHC=O), 53.77 (2 C; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.42 (2 C; NCH_2CH ; OCH_3), 58.43 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.44 (CH_2CH_3), 114.55 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 122.42 (CH_{tri}), 126.73 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 126.79 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 127.26 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.37 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.59 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.27 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.70 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.74 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.68 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 136.22 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 146.94 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 159.97 (OC_{ar}), 174.29 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 497.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 475.4 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 393.1, 317.3, 266.5. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$, 475.2709; found 475.2698.

(*RS*)-Ethyl 1-{(*E*)-4-[2-(1-adamantan-1-yl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-124f).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**69** (62 mg, 0.199 mmol) reacted with 1-azidoadamantane **33f** (53 mg, 0.299 mmol, 1.5 eq) for 48 h. Work-up and purification by multiple MPLC runs (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (53 mg, 55%).

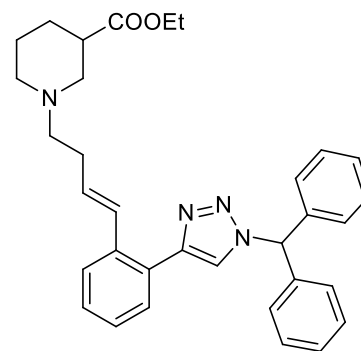


rac-**124f**

$R_f = 0.40$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 3059, 2912, 2854, 2804, 2770, 1729, 1469, 1451, 1410, 1394, 1370, 1358, 1347, 1310, 1273, 1221, 1182, 1153, 1135, 1101, 1052, 1032, 1017, 973, 862, 839, 807, 759, 696, 665 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.1 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.44 (qd, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.55–1.67 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.75 (dp, $J = 13.3/3.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.82 (sbr, 6 H; CHCH_2CH), 1.93–2.00 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.04 (td, $J = 11.2/2.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.23–2.27 (m, 9 H; CHCH_2CN), 2.40–2.48 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.50–2.56 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.59 (tt, $J = 10.8/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.84 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.06 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 6.14 (dt, $J = 15.8/6.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.28–7.33 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.50–7.54 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.66 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.68–7.72 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.4 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.66 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.07 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.54 (3 C; CHCH_2CN), 30.78 (CHCHCH_2), 36.00 (3 C; CHCH_2CH), 41.90 (CHC=O), 43.14 (3 C; CHCH_2CN), 53.81 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.46 (NCH_2CH), 58.63 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 59.64 (CHCH_2CN), 60.47 (CH_2CH_3), 119.12 (CH_{tri}), 126.66 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 127.28 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.16 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 129.09 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.32 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.13 (CH), 130.33 (CH), 136.12 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 145.70 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.25 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 511.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 489.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 453.4, 413.6, 312.2, 266.5. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2$, 489.3230; found 489.3218.

(*RS*)-Ethyl 1-{(*E*)-4-[2-(1-benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-124g).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-69 (146 mg, 0.468 mmol) reacted with benzyhydryl azide **33g** (147 mg, 0.701 mmol, 1.5 eq) for 25 h. Work-up and purification by multiple MPLC runs (hexanes/EtOAc 6:4 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (201 mg, 83%).



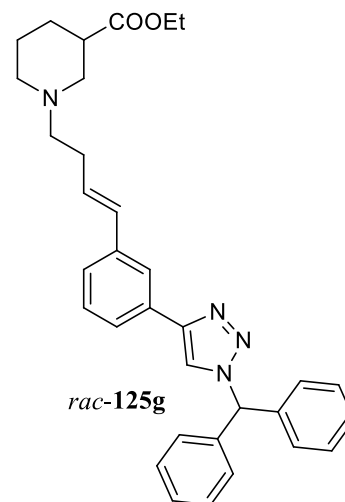
rac-124g

$R_f = 0.22$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 3061, 3030, 2940, 2853, 2805, 1727, 1600, 1495, 1468, 1453, 1370, 1354, 1306, 1274, 1213, 1180, 1152, 1099, 1067, 1034, 1002, 971, 867, 808, 753, 731, 698 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.0 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.44 (qd, $J = 12.1/4.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.52–1.64 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.92–2.03 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.17 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.27–2.34 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.39–2.45 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.58 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.77 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.01 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (qd, $J = 7.1/1.0$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 6.07 (dt, $J = 15.8/6.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.59 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.16–7.20 (m, 5 H; NCHC_{ar} ; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.27–7.32 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.34–7.42 (m, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.45–7.49 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.47 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.71–7.75 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.0 °C): $\delta = 14.34$ (CH_3), 24.68 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.07 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.74 (CHCHCH_2), 41.95 (CHC=O), 53.73 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.42 (NCH_2CH), 58.40 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.47 (CH_2CH_3), 68.15 (NCHC_{ar}), 123.00 (CH_{tri}), 126.89 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 127.34 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.18 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.44 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 128.49 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.74 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.08 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.18 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.88 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.73 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 136.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 138.30 (2 C; NCHC_{ar}), 146.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.28 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 543.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 521.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 483.1, 312.2, 118.1, 102.5 (100). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2$, 521.2917; found 521.2904.

(*RS*)-Ethyl 1-{(*E*)-4-[3-(1-benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-125g).

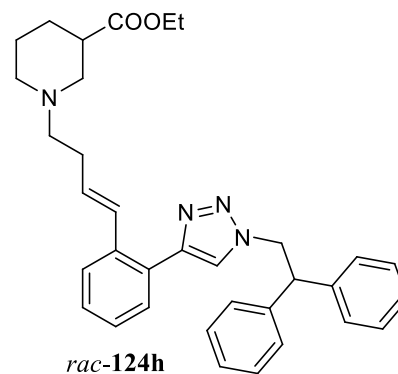
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-70 (62 mg, 0.199 mmol) reacted with benzyhydryl azide **33g** (46 mg, 0.219 mmol, 1.1 eq) for 28 h. Work-up and purification by MPLC (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) yielded a slightly yellow oil (88 mg, 85%).

$R_f = 0.17$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3132, 3062, 3029, 2940, 2853, 2804, 1726, 1608, 1586, 1495, 1467, 1450, 1370, 1355, 1304, 1218, 1179, 1151, 1134, 1104, 1075, 1040, 964, 867, 788, 751, 729, 696 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 17.8 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.45 (qd, $J = 12.1/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.60 (qbr, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.75 (dp, $J = 13.5/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.96 (dq, $J = 13.0/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.04 (tbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.40–2.47 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.48–2.55 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.59 (tbr, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.83 (dbr, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.05 (dbr, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 6.27 (dt, $J = 15.8/6.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.45 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.15–7.19 (m, 5 H; NCHC_{ar} ; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.29 (dt, $J = 7.7/1.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.32 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.35–7.41 (m, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.62 (dt, $J = 7.3/1.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.63 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.82 (t, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 18.9 °C): $\delta = 14.34$ (CH_3), 24.71 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.10 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.72 (CHCHCH_2), 41.96 (CHC=O), 53.82 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.43 (NCH_2CH), 58.57 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.47 (CH_2CH_3), 68.23 (NCHC_{ar}), 119.77 (CH_{tri}), 123.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 124.45 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.97 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 128.24 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.74 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.05 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.09 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.69 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.79 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 138.22 (2 C; NCHC_{ar}), 138.30 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 147.62 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.35 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 521.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 334.1 (3), 198 (5), 167.0 (10), 148.9 (7). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2$, 521.2917; found 521.2910.



(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{2-[1-(2,2-diphenylethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-124h).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-**69** (78 mg, 0.250 mmol) reacted with 2,2-diphenylethyl azide **33h** (61 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq) for 18 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (87 mg, 65%).

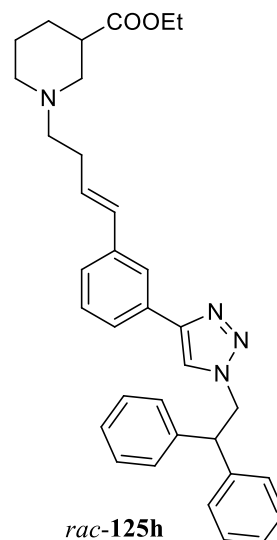


$R_f = 0.34$ (EtOAc 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3429$ (br), 3110, 3063, 3030, 2978, 2938, 2854, 2805, 2770, 1723, 1645, 1600, 1497, 1477, 1466, 1452, 1371, 1315, 1264, 1216, 1173, 1152, 1133, 1101, 1085, 1072, 1055, 1032, 978, 966, 920, 859, 790, 758, 749, 737, 703, 668, 625, 614 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.4 $^\circ\text{C}$, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.47 (qd, $J = 11.8/3.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.54–1.66 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.76 (dp, $J = 13.3/3.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.97 (dq, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.06 (td, $J = 11.0/3.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.22 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_2$), 2.29–2.36 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.43–2.51 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.58 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.80 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.05 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CHCH}_2$), 4.13 (qd, $J = 7.1/1.8$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 5.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 6.04 (dt, $J = 15.6/6.9$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.10 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.19–7.22 (m, 8 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.29–7.35 (m, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.43–7.47 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.61–7.65 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.4 $^\circ\text{C}$): $\delta = 14.35$ (CH_3), 24.81 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.11 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.87 (CHCHCH_2), 42.06 (CHC=O), 51.97 ($\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 53.90 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54.97 ($\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 55.43 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 58.55 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.49 (CH_2CH_3), 123.41 (CH_{tri}), 126.76 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 127.25 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.46 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.00 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.30 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 128.53 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.01 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.20 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.57 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.91 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 136.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 140.66 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 145.83 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.36 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 535.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 389.3, 178.4. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2$, 535.3073; found 535.3072.

(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{3-[1-(2,2-diphenylethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-125h).

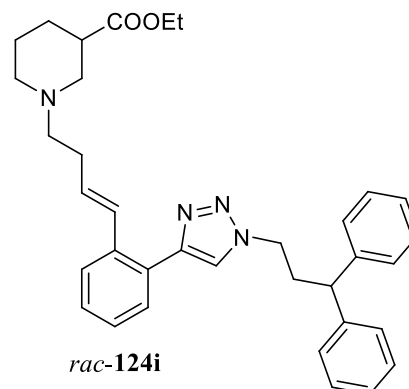
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-70 (78 mg, 0.250 mmol) reacted with 2,2-diphenylethyl azide **33h** (61 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq) for 18 h. Work-up and filtration over a short silica gel column (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (116 mg, 87%).

$R_f = 0.34$ (EtOAc 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435, 3113, 3085, 3061, 3029, 2934, 2857, 2805, 2771, 1731, 138, 1608, 1584, 1496, 1467, 1451, 1373, 1313, 1217, 1194, 1173, 1150, 1131, 1107, 1091, 1054, 1031, 1000, 958, 786, 744, 735, 702, 695, 614 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.4 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.45 (qd, $J = 11.9/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.54–1.66 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.75 (dp, $J = 13.4/3.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.96 (dq, $J = 12.7/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.04 (td, $J = 11.0/3.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_2$), 2.39–2.46 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.48–2.54 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.58 (tt, $J = 10.7/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.82 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.05 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CHCH}_2$), 4.13 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 4.64 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 5.00 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 6.25 (dt, $J = 15.8/6.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.43 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.21–7.28 (m, 9 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$; CH_{tri} ; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.28–7.34 (m, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.45 (dt, $J = 6.8/1.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.71 (sbr, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.5 °C): $\delta = 14.33$ (CH_3), 24.75 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.12 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.76 (CHCHCH_2), 42.02 (CHC=O), 51.83 ($\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 53.83 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.04 ($\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 55.46 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 58.59 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.44 (CH_2CH_3), 120.32 (CH_{tri}), 123.30 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 124.33 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.78 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 127.44 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 127.99 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.99 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.02 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.24 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.61 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.83 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 138.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 140.59 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 147.23 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.39 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 535.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 489.3, 107.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2$, 535.3073; found 535.3072. $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ (534.70): calcd C 76.37, H 7.16, N 10.48; found C 76.00, H 7.37, N 10.32.



(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-124i).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-69 (47 mg, 0.150 mmol) reacted with 3,3-diphenylpropyl azide **33i** (39 mg, 0.165 mmol, 1.1 eq) for 24 h. Work-up and purification by FCC (hexanes/EtOAc 1:2) yielded a slightly yellow resin (60 mg, 73%).

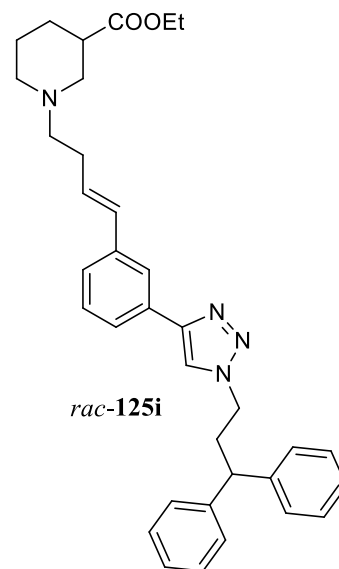


$R_f = 0.45$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3133, 3060, 3026, 2940, 2854, 2804, 1727, 1599, 1493, 1451, 1370, 1310, 1273, 1218, 1180, 1152, 1136, 1100, 1070, 1031, 971, 860, 804, 760, 702 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 20.5 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.44 (qd, $J = 12.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.51–1.61 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.72 (dp, $J = 13.2/3.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.94 (dq, $J = 12.8/3.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.02 (td, $J = 11.2/2.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.19 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.38–2.45 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.47–2.52 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.55 (tt, $J = 10.7/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 2.76–2.80 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.01 (dbr, $J = 10.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.96 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 4.12 (qd, $J = 7.1/1.7$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 6.14 (dt, $J = 15.8/6.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.68 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.21 (tt, $J = 7.1/1.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.25–7.28 (m, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.28–7.34 (m, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.50 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.50–7.53 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.69–7.73 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 18.5 °C): $\delta = 14.32$ (CH_3), 24.72 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.06 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.95 (CHCHCH_2), 35.99 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 41.98 (CHC=O), 48.28 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 48.88 (NNCH_2), 53.80 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.43 (NCH_2CH), 58.50 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.45 (CH_2CH_3), 122.84 (CH_{tri}), 126.80 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 126.85 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 127.33 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.85 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.40 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 128.61 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.90 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.34 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.73 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.80 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 136.22 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 143.25 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 146.50 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.29 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 571.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 549.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 415.7, 222.6. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2$, 549.3230; found 549.3219.

(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{3-[1-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-125i).

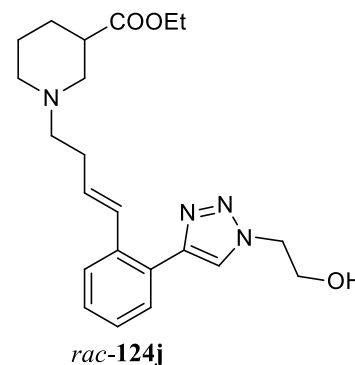
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-70 (50 mg, 0.150 mmol) reacted with 3,3-diphenylpropyl azide **33i** (39 mg, 0.165 mmol, 1.1 eq) for 24 h. Work-up and purification by MPLC (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) yielded a colorless resin (116 mg, 87%).

$R_f = 0.42$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3131, 3084, 3060, 3026, 2940, 2854, 2805, 2770, 1727, 1608, 1584, 1493, 1466, 1451, 1413, 1370, 1311, 1272, 1220, 1179, 1152, 1135, 1094, 1031, 965, 788, 752, 731, 702 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.4 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.45 (qd, $J = 12.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.55–1.65 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.75 (dp, $J = 13.5/3.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.96 (dq, $J = 13.0/3.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.05 (td, $J = 11.3/2.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.21 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.40–2.48 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.49–2.55 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.58 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.73 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 2.83 (d_{br}, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.05 (d_{br}, $J = 10.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 6.29 (dt, $J = 15.8/6.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.21 (tt, $J = 7.2/1.4$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.24–7.26 (m, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.28–7.33 (m, 5 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.61 (dt, $J = 7.5/1.4$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.62 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.83 (s_{br}, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 17.2 °C): $\delta = 14.33$ (CH_3), 24.74 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.11 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.77 (CHCHCH_2), 35.97 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 42.00 (CHC=O), 48.20 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 48.89 (NNCH_2), 53.83 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.45 (NCH_2CH), 58.59 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.45 (CH_2CH_3), 119.92 (CH_{tri}), 123.32 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 124.38 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.93 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 126.87 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 127.86 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.91 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.09 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.66 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.86 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 138.32 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 143.21 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 147.70 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.39 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 571.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 549.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 415.7, 222.6. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2$, 549.3230; found 549.3218.



(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{2-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-124j).

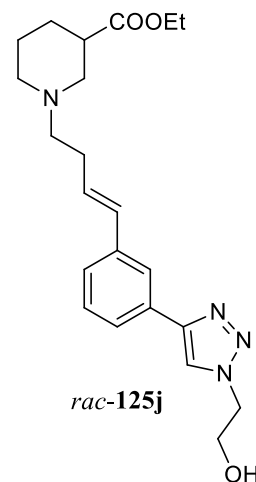
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-69 (62 mg, 0.199 mmol) reacted with 2-azidoethanol **33j** (20 mg, 0.219 mmol, 1.1 eq) for 28 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc 100% → EtOAc + 15% Et₃N) and MPLC (EtOAc 100%) yielded a pale yellow oil (53 mg, 67%).



$R_f = 0.08$ (EtOAc + 5% Et₃N). IR (film): $\tilde{\nu} = 3356$ (br), 3144, 3060, 2941, 2855, 2807, 1727, 1643, 1601, 1551, 1467, 1445, 1369, 1309, 1274, 1222, 1181, 1151, 1134, 1098, 1072, 1033, 971, 866, 805, 762, 701 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.1 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.45 (qd, $J = 11.8/3.9$ Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.52–1.62 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.73 (dp, $J = 13.3/3.7$ Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.94 (dq, $J = 13.0/4.0$ Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.06 (td, $J = 10.9/2.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.21 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.40 (qbr, $J = 7.3$ Hz, 2 H; CHCHCH₂), 2.46–2.54 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.56 (tt, $J = 10.5/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.77 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.02 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.08–4.15 (m, 4 H; CH₂CH₃; CH₂OH), 4.55 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; CH₂CH₂OH), 6.11 (dt, $J = 15.7/6.9$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.67 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.28–7.33 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.47–7.50 (m, 1 H; CH_{ar}C_{ar}CH), 7.70–7.73 (m, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.78 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.2 °C): $\delta = 14.32$ (CH₃), 24.67 (NCH₂CH₂CH₂), 27.07 (NCH₂CH₂CH₂), 30.75 (CHCHCH₂), 41.95 (CHC=O), 52.74 (CH₂CH₂OH), 53.87 (NCH₂CH₂CH₂), 55.32 (NCH₂CH), 58.42 (CHCHCH₂CH₂), 60.58 (CH₂CH₃), 61.28 (CH₂OH), 124.16 (CH_{tri}), 126.87 (CH_{ar}C_{ar}CH), 127.39 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.44 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 128.56 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.22 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.90 (C_{ar}CHCH), 130.88 (C_{ar}CHCH), 136.31 (C_{ar}CHCH), 146.40 (C_{ar}CH_{tri}), 174.52 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 421.2 ([M+Na]⁺), 399.2 (100%, [M+H]⁺), 222.6. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₃₁N₄O₃, 399.2396; found 399.2388.

(*RS*)-Ethyl 1-((*E*)-4-{3-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-125j).

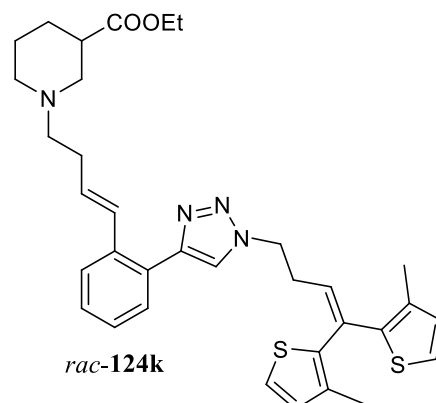
Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-70 (62 mg, 0.199 mmol) reacted with 2-azidoethanol **33j** (20 mg, 0.219 mmol, 1.1 eq) for 7 h. Work-up and purification by MPLC (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (66 mg, 83%).



$R_f = 0.08$ (EtOAc + 5% Et₃N). IR (film): $\tilde{\nu} = 3331$ (br), 3135, 2940, 2855, 2809, 1727, 1650, 1609, 1586, 1550, 1468, 1451, 1370, 1310, 1273, 1223, 1181, 1151, 1134, 1079, 1035, 964, 864, 790, 755, 692 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.3 °C): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.45 (qd, $J = 12.2/4.0$ Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.54–1.64 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.75 (dp, $J = 13.5/3.7$ Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.93–2.00 (m, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.05 (td, $J = 11.1/2.5$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.21 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.39–2.45 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.49–2.54 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.58 (tt, $J = 10.8/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.83 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.06 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.10 (dd, $J = 5.6/4.2$ Hz, 2 H; CH₂OH), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.48 (dd, $J = 5.6/4.2$ Hz, 2 H; CH₂CH₂OH), 6.23 (dt, $J = 15.8/6.8$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.24–7.30 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.50 (dt, $J = 7.1/1.7$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.68 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.84 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; C_{ar}CH_{ar}C_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.5 °C): $\delta = 14.30$ (CH₃), 24.61 (NCH₂CH₂CH₂), 27.05 (NCH₂CH₂CH₂), 30.58 (CHCHCH₂), 41.88 (CHC=O), 53.06 (CH₂CH₂OH), 53.74 (NCH₂CH₂CH₂), 55.38 (NCH₂CH), 58.51 (CHCHCH₂CH₂), 60.47 (CH₂CH₃), 61.10 (CH₂OH), 121.18 (CH_{tri}), 123.21 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 124.24 (C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 125.86 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 129.02 (2 C; C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}; C_{ar}CHCH), 130.52 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 130.71 (C_{ar}CHCH), 138.20 (C_{ar}CHCH), 147.37 (C_{ar}CH_{tri}), 174.30 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 421.2 ([M+Na]⁺), 399.2 (100%, [M+H]⁺), 371.2, 222.6. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₃₁N₄O₃, 399.2396; found 399.2388.

(*RS*)-Ethyl 1-[(*E*)-4-(2-{1-[4,4-bis(3-methylthiophen-2-yl)but-3-en-1-yl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-124k).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-69 (72 mg, 0.231 mmol) reacted with the azide **106** (74 mg, 0.254 mmol, 1.1 eq) for 14 h. Work-up and purification by MPLC (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (83 mg, 60%).

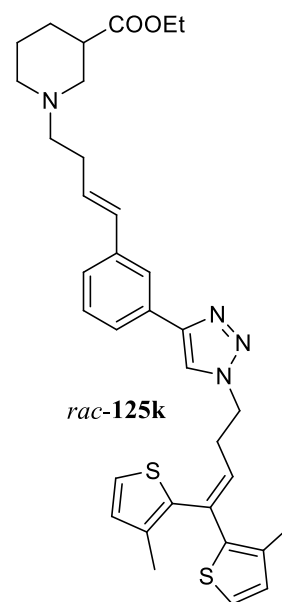


$R_f = 0.47$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3104, 3060, 2942, 2856, 2805, 1727, 1644, 1602, 1547, 1478, 1446, 1369, 1311, 1220, 1180, 1152, 1135, 1099, 1069, 1035, 971, 932, 861, 834, 805, 761, 714 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 19.0°C , TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_2CH_3), 1.45 (qd, $J = 12.1/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.53–1.63 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.74 (dp, $J = 13.4/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.92–1.96 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 1.95 (s, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 1.97 (s, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 2.03 (td, $J = 11.4/2.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.20 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34–2.41 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.46–2.51 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.56 (tt, $J = 10.6/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.75–2.80 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.82 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH_2CH_2), 3.01 (dbr, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.12 (qd, $J = 7.1/1.7 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 4.53 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH_2), 6.01 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.13 (dt, $J = 15.6/6.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.69 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.79 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 6.84 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.06 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H; SCH_{ar}), 7.23 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H; SCH_{ar}), 7.27–7.33 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.50–7.53 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.56 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.67–7.69 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 21.3°C): $\delta = 14.32$ (CH_2CH_3), 14.41 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 14.94 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 24.73 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.06 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.86 (2 C; CHCHCH_2 ; NNCH_2CH_2), 42.00 (CHC=O), 49.84 (NNCH_2), 53.79 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.44 (NCH_2CH), 58.49 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.43 (CH_2CH_3), 122.49 (CH_{tri}), 123.42 (SCH_{ar}), 124.95 (SCH_{ar}), 126.72 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 127.26 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.36 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.64 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.84 ($\text{SC}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 129.38 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.71 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 129.90 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.79 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 131.24 ($\text{SC}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 131.47 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.32 (SC_{ar}), 134.39 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 135.95 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 136.26 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 138.71 (SC_{ar}), 146.75 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.29 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 623.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 601.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 573.2, 222.6. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 601.2671; found 601.2665.

(*RS*)-Ethyl 1-[(*E*)-4-(3-{1-[4,4-bis(3-methylthiophen-2-yl)but-3-en-1-yl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-125k).

Following the protocol described in **GP-4**, the alkyne *rac*-70 (74 mg, 0.238 mmol) reacted with the azide **106** (76 mg, 0.261 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and purification by MPLC (hexanes/EtOAc 1:2 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (135 mg, 95%).

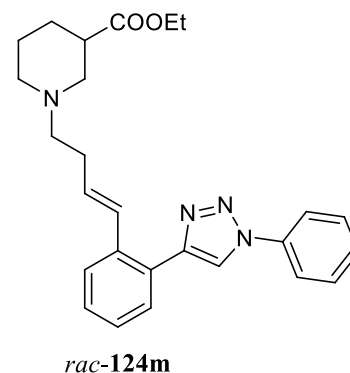
$R_f = 0.46$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3129, 3104, 3061, 2978, 2944, 2858, 2806, 2771, 1726, 1652, 1610, 1586, 1548, 1466, 1449, 1369, 1312, 1272, 1218, 1180, 1152, 1135, 1095, 1081, 1046, 1032, 1006, 964, 932, 879, 861, 834, 787, 756, 714, 694, 666, 630 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 19.1 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.45 (qd, $J = 12.1/4.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.55–1.64 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.75 (dp, $J = 13.1/3.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.93–1.98 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 1.94 (s, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 1.96 (s, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 2.04 (td, $J = 11.1/2.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.21 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.40–2.47 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.49–2.54 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.58 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.80 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.80–2.85 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.05 (d_{br}, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H; NNCH_2), 5.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.28 (dt, $J = 15.7/6.7$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.75 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 6.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.29 (dt, $J = 7.8/1.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.60 (dt, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.70 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.83 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 21.4 °C): $\delta = 14.30$ (CH_2CH_3), 14.39 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 14.88 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 24.71 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.08 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.69 (CH_2), 30.75 (CH_2), 41.98 (CHC=O), 49.85 (NNCH_2), 53.79 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.44 (NCH_2CH), 58.56 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.38 (CH_2CH_3), 119.60 (CH_{tri}), 123.32 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 123.40 (SCH_{ar}), 124.38 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 124.93 (SCH_{ar}), 125.86 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.82 ($\text{SC}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 129.02 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 129.90 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.64 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.88 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.27 ($\text{SC}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 131.44 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.29 (SC_{ar}), 134.41 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 135.99 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 138.26 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 138.66 (SC_{ar}), 147.85 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.32 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 601.3 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 355.2, 222.6. HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 601.2671; found 601.2664.



(*RS*)-Ethyl 1-{(E)-4-[2-(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-124m).

For the one-pot synthesis of *rac*-124m, I used a slightly modified procedure described by Feldman *et al.*^[148]

Therefore, the alkyne *rac*-69 (44 mg, 0.141 mmol) was dissolved in 1 mL of a mixture of DMSO and water (9:1). Next, iodobenzene **136** (43 mg, 0.212 mmol, 1.5 eq), NaN₃ (15 mg, 0.226 mmol, 1.6 eq), *L*-proline (3.3 mg, 28 μmol, 0.2 eq), Na₂CO₃ (3.0 mg, 28 μmol, 0.2 eq), CuSO₄ · 5 H₂O (3.5 mg, 14 μmol, 0.1 eq) and sodium ascorbate (5.6 mg,

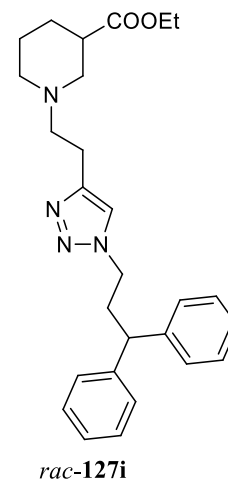


28 μmol, 0.2 eq) were added. The flask was put under argon atmosphere and sealed. The mixture was stirred at 65 °C for 16 h. Work-up was done as described in **GP-4**. The crude product was purified by multiple MPLC runs (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) to give *rac*-124m as a pale yellow oil (39 mg, 64%).

R_f = 0.45 (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3134, 3061, 28937, 2853, 2805, 1727, 1598, 1504, 1467, 1445, 1414, 1370, 1306, 1225, 1179, 1152, 1101, 1035, 992, 967, 860, 806, 796, 758, 689 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.7 °C, TMS): δ = 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.44 (qd, J = 11.9/4.0 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.52–1.62 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.72 (dp, J = 13.3/3.7 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.93 (dq, J = 12.8/3.7 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.04 (t_{br}, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.21 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.42–2.48 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.51–2.59 (m, 3 H; CHC=O; CHCHCH₂CH₂), 2.81 (d_{br}, J = 11.0 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.04 (d_{br}, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.11 (qd, J = 7.1/1.3 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 6.19 (dt, J = 15.6/6.8 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.79 (d, J = 15.7 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.32–7.38 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.47 (tt, J = 7.5/1.5 Hz, 1 H; CH_{ar,para}), 7.54–7.58 (m, 3 H; CH_{ar}C_{ar}CH; CH_{ar,meta}), 7.76–7.79 (m, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.79–7.82 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}), 8.06 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 21.8 °C): δ = 14.32 (CH₃), 24.69 (NCH₂CH₂CH₂), 27.06 (NCH₂CH₂CH₂), 30.87 (CHCHCH₂), 41.94 (CHC=O), 53.80 (NCH₂CH₂CH₂), 55.48 (NCH₂CH), 58.50 (CHCHCH₂CH₂), 60.44 (CH₂CH₃), 120.71 (3 C; CH_{tri}; CH_{ar,ortho}), 126.90 (CH_{ar}C_{ar}CH), 127.40 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.24 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.70 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 128.88 (CH_{ar,para}), 129.45 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.75 (C_{ar}CHCH), 129.91 (2 C; CH_{ar,meta}), 131.07 (C_{ar}CHCH), 136.48 (C_{ar}CHCH), 137.17 (C_{ar}CH_{ar,ortho}), 147.37 (C_{ar}CH_{tri}), 174.25 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 453.2 ([M+Na]⁺), 431.2 (100%, [M+H]⁺), 417.1, 170.5. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₃₁N₄O₂, 431.2447; found 431.2437.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-127i).

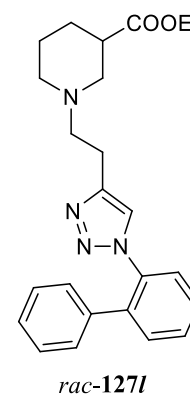
Following the protocol described in **GP-4**, ethyl 1-(but-3-ynyl)nipecotate *rac*-126 (51 mg, 0.244 mmol) reacted with 3,3-diphenylpropyl azide **33i** (58 mg, 0.244 mmol, 1.0 eq) for 12 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc 100% → EtOAc/MeOH 19:1) yielded a yellow oil (87 mg, 80%).



$R_f = 0.10$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 3060, 3026, 2940, 2857, 2807, 2772, 1727, 1599, 1550, 1493, 1451, 1371, 1311, 1272, 1215, 1179, 1152, 1129, 1099, 1032, 963, 913, 877, 862, 812, 794, 751, 702 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.3 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.43–1.63 (m, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.74 (dp, $J = 13.3/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.88–1.97 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.10 (td, $J = 10.7/2.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.29 (t, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.56 (tt, $J = 10.1/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.63–2.70 (m, 4 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$; NNCH_2CH_2), 2.78 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.91 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 3.01 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.89 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 4.11 (qbr, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 4.25 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH_2), 7.20 (tbr, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.23 (dbr, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.26 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.30 (tbr, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 17.9 °C): $\delta = 14.26$ (CH_3), 23.42 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 24.60 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.91 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 35.91 (NNCH_2CH_2), 41.88 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.14 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 48.57 (NNCH_2), 53.58 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.32 (NCH_2CH), 58.08 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.36 (CH_2CH_3), 121.49 (CH_{tri}), 126.72 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 127.77 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.78 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 143.25 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 146.21 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.20 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 447 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 401 (2), 170 (44), 167 (2), 142 (3). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$, 447.2670; found 447.2756.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[1-(1,1'-biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-127l).

Following the protocol described in **GP-4**, *rac*-126 (63 mg, 0.301 mmol) reacted with 2-azidobiphenyl **104** (59 mg, 0.301 mmol, 1.0 eq) for 14 h. Work-up and purification via FCC (EtOAc 100%) yielded a pale yellow oil (50 mg, 41%).



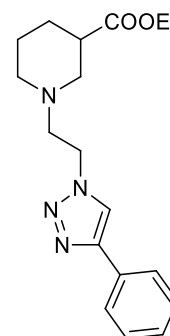
$R_f = 0.20$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3147, 3061, 3028, 2939, 2853, 2807, 1728, 1584, 1551, 1506, 1468, 1466, 1443, 1371, 1311, 1272, 1179, 1152, 1131, 1099, 1074, 1039, 877, 808, 764, 736, 701 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.4 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.36–1.51 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.62–1.71 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.86–1.93 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.97 (td, $J = 10.8/2.5 \text{ Hz}$, 1 H;

$\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.17 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.43 (tt, $J = 10.3/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.67 (dbr, $J = 11.0$ Hz; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 2.89 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.11 (qd, $J = 7.1/1.2$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 7.04 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.06–7.10 (m, 2 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.26–7.31 (m, 3 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.49–7.59 (m, 3 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.65 (dbr, $J = 7.8$ Hz, 1 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 18.3 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 23.21 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 24.70 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.94 (CHC=O), 53.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.15 (NCH_2CH), 57.95 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.41 (CH_2CH_3), 123.85 (CH_{tri}), 126.58 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.96 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.56 (2 C; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.64 (CH_{ar}), 128.68 (2 C; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.75 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.10 (CH_{ar}), 135.38 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 136.97 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 137.58 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 146.20 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.25 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 405 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 359 (2), 170 (45), 142 (2). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$, 404.2212; found 404.2210.

(*RS*)-Ethyl 1-[2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-128a).

Following the protocol of **GP-4**, the azide *rac*-**80** (58 mg, 0.256 mmol) was allowed to react with phenylacetylene **38a** (29 mg, 0.282 mmol, 1.1 eq) for 5 h. Work-up and purification via FCC (Et_2O 100%) yielded a colorless oil (82 mg, 97%).

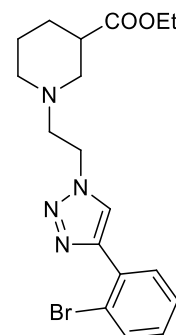
$R_f = 0.42$ (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 2941, 2854, 2811, 1726, 1609, 1466, 1442, 1368, 1308, 1274, 1227, 1180, 1156, 1100, 1075, 1026, 972, 915, 876, 861, 810, 764, 695$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.2 °C, TMS): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.52–1.66 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.71–1.78 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.83–1.90 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.27 (tbr, $J = 9.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.50–2.61 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$; CHC=O), 2.62–2.68 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.85–2.89 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.06–4.17 (m, 2 H; CH_2CH_3), 4.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.33 (tbr, $J = 7.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.43 (tbr, $J = 7.7$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.85 (dbr, $J = 7.9$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.97 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.4 °C): $\delta = 14.33$ (CH_3), 24.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.66 (CHC=O), 47.83 (NNCH_2), 54.00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.38 (NCH_2CH), 57.98 (NNCH_2CH_2), 60.62 (CH_2CH_3), 120.70 (CH_{tri}), 125.81 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.12 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.93 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 131.00 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.70 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 173.96 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 329 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 301 (13), 184 (49), 170 (43), 157 (6). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 329.1978; found 329.1979. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ (328.41): calcd C 65.83, H 7.37, N 17.06; found C 65.85, H 7.49, N 16.99.



rac-128a

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[4-(2-bromophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-128r).

Following the protocol of **GP-4**, the azide *rac*-**80** (400 mg, 1.764 mmol) was allowed to react with 2-bromophenylacetylene **38r** (351 mg, 1.940 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Work-up and purification via FCC (hexanes/EtOAc 1:1) yielded a slightly yellow oil (711 mg, 99%).

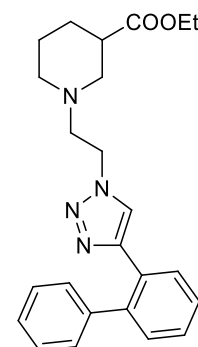


rac-128r

$R_f = 0.23$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3157, 3063, 2942, 2853, 2811, 1727, 1625, 1596, 1562, 1548, 1466, 1439, 1420, 1369, 1309, 1275, 1226, 1180, 1156, 1102, 1049, 1025, 971, 947, 862, 808, 760, 725, 656 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.2 °C, TMS): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.49–1.61 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.69–1.77 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87–1.94 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.20 (t_{br}, $J = 10.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.45 (t, $J = 9.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.56 (tt, $J = 9.6/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.72 (d_{br}, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.93 (d_{br}, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.08–4.15 (m, 2 H; CH_2CH_3), 4.47–4.57 (m, 2 H; NNCH_2), 7.19 (td, $J = 7.2/1.8$ Hz, 1 H; $\text{BrC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.41 (td, $J = 7.6/1.2$ Hz, 1 H; $\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.65 (dd, $J = 8.0/1.2$ Hz, 1 H; $\text{BrC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.12 (dd, $J = 7.8/1.7$ Hz, 1 H; $\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.42 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.2 °C): $\delta = 14.29$ (CH_3), 24.68 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.86 (CHC=O), 47.94 (NNCH_2), 53.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.37 (NCH_2CH), 57.91 (NNCH_2CH_2), 60.56 (CH_2CH_3), 121.24 (BrC_{ar}), 124.02 (CH_{tri}), 127.77 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.27 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.64 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.62 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 133.61 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 145.17 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 173.90 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 409/407 (77, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 381/379 (11), 184 (95), 170 (100), 157 (7). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{O}_2$, 407.1083; found 407.1082.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[4-(1,1'-biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-128s).

Following the protocol of **GP-4**, the azide *rac*-**80** (56 mg, 0.246 mmol) was allowed to react with the alkyne **97** (44 mg, 0.246 mmol, 1.0 eq) for 3 h. Work-up and purification by MPLC (hexanes/EtOAc 1:1) yielded a colorless oil (83 mg, 83%).



rac-128s

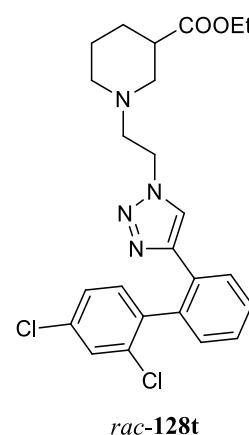
$R_f = 0.42$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3147, 3057, 3026, 2942, 2853, 2812, 1728, 1598, 1475, 1444, 1362, 1308, 1275, 1224, 1180, 1156, 1102, 1073, 1034, 1009, 971, 862, 809, 765, 746, 702 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.2 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.35–1.47 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.59–1.69 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.86–1.95 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.99 (t_{br}, $J = 10.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.20 (t, $J = 10.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34–2.43 (m, 1 H;

CHC=O), 2.58 (d_{br}, J = 10.5 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.63 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 2.80 (d_{br}, J = 10.5 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.11 (qd, J = 7.1/2.0 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2 H; NNCH₂), 6.67 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.23–7.28 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.31 (dd, J = 7.6/1.0 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.33–7.38 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.39 (td, J = 7.6/1.4 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.46 (td, J = 7.6/1.5 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 8.14 (dd, J = 7.7/1.0 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 17.9 °C): δ = 14.29 (CH₃), 24.53 (CH₂CH₂CH), 26.75 (CH₂CH₂CH), 41.69 (CHC=O), 47.37 (NNCH₂), 53.50 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.17 (NCH₂CH), 57.63 (NNCH₂CH₂), 60.50 (CH₂CH₃), 122.90 (CH_{tri}), 127.39 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 127.91 (CH_{ar}), 127.93 (CH_{ar}), 128.44 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.74 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 129.36 (CH_{ar}CH_{tri}), 129.43 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 130.33 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 140.21 (CH_{ar}CH_{tri}), 141.91 (CH_{ar}CH_{tri}), 146.27 (CH_{tri}), 173.90 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 405 (100, [M+H]⁺), 377 (9), 184 (22), 170 (39). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₉N₄O₂, 405.2291; found 405.2290.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[4-(2',4'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-128t).

Following the protocol of **GP-4**, the azide *rac*-**80** (43 mg, 0.190 mmol) was allowed to react with the alkyne **102** (47 mg, 0.190 mmol, 1.0 eq) for 29 h. Work-up and purification via MPLC (hexanes/EtOAc 60:40 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (68 mg, 76%).

R_f = 0.40 (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 2938, 2853, 2811, 1727, 1677, 1587, 1551, 1465, 1372, 1307, 1226, 1180, 1157, 1100, 1066, 1033, 1004, 864, 813, 764 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.2 °C, TMS): δ = 1.20–1.27 (m, 3 H; CH₃), 1.38–1.51 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.65–1.74

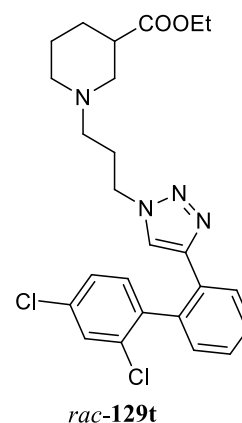


(m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90–1.98 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.98–2.07 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.23 (t_{br}, J = 10.5 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.38–2.47 (m, 1 H; CHC=O), 2.56–2.64 (m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 2.81–2.88 (m, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.05–4.16 (m, 2 H; CH₂CH₃), 4.32 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; NNCH₂), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; CH_{tri}), 7.18–7.23 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}Cl; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.27–7.32 (m, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}Cl), 7.41 (td, J = 7.6/1.1 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.47–7.50 (m, 1 H; ClCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}Cl), 7.51 (td, J = 7.6/1.0 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 8.17 (d_{br}, J = 7.8 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.4 °C): δ = 14.29 (d; CH₃), 24.57 (d; CH₂CH₂CH), 26.78 (d; CH₂CH₂CH), 41.83 (d; CHC=O), 47.56 (d; NNCH₂), 53.59 (d; CH₂CH₂CH₂CH), 55.31 (d; NCH₂CH), 57.68 (NNCH₂CH₂), 60.51 (d; CH₂CH₃), 121.91 (CH_{tri}), 127.37 (d, ClCH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 127.91 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 128.55

(CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.81 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.46 (d; ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 130.00 (d; C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 130.32 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 132.42 (d; ClC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 134.25 (d; C_{ar}Cl), 134.50 (d; C_{ar}Cl), 135.92 (d; C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 139.23 (d; C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 145.73 (C_{ar}CH_{tri}), 173.86 (d; C=O) ppm. MS (ESI+) *m/z*: 497/495 ([M+Na]⁺), 475/473 (100%, [M+H]⁺), 447/445, 337, 184. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₇Cl₂N₄O₂, 473.1511; found 473.1507.

(*RS*)-Ethyl 1-{3-[4-(2',4'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-129t).

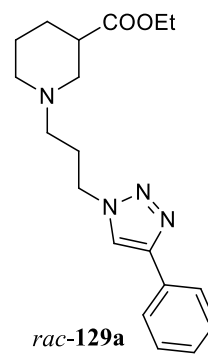
Following the protocol of **GP-4**, the azide *rac*-**81** (55 mg, 0.229 mmol) was allowed to react with the alkyne **102** (57 mg, 0.229 mmol, 1.0 eq) for 29 h at rt. Work-up and purification via FCC (Et₂O 100%) yielded a colorless oil (87 mg, 78%).



R_f = 0.31 (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3061, 2938, 2858, 2813, 1726, 1672, 1586, 1551, 1465, 1372, 1307, 1223, 1183, 1153, 1100, 1066, 1035, 1004, 972, 863, 813, 764, 712 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 21.4 °C, TMS): δ = 1.23 (td, *J* = 7.1/1.6 Hz, 3 H; CH₃), 1.45–1.60 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.67–1.74 (m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.84–1.90 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.93 (p, *J* = 6.7 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 2.02 (t_{br}, *J* = 10.0 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.15–2.27 (m, 3 H; NNCH₂CH₂CH₂; NCH_{2,ax}CH), 2.49–2.64 (m, 2 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH; CHC=O), 2.79 (d_{br}, *J* = 10.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.07–4.13 (m, 2 H; CH₂CH₃), 4.24–4.31 (m, 2 H; NNCH₂), 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H; CH_{tri}), 7.20–7.25 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.31–7.35 (m, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 7.42 (td, *J* = 7.5/1.4 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.47–7.50 (m, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 7.51 (td, *J* = 7.6/1.4 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 8.08 (d_{br}, *J* = 7.8 Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂, 22.6 °C): δ = 14.11 (CH₃), 24.47 (CH₂CH₂CH), 26.83 (CH₂CH₂CH), 27.28 (NNCH₂CH₂), 41.65 (CHC=O), 47.79 (NNCH₂), 53.74 (CH₂CH₂CH₂CH), 54.45 (NNCH₂CH₂CH₂), 55.15 (NCH₂CH), 60.34 (CH₂CH₃), 121.79 (CH_{tri}), 127.44 (d, ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 127.88 (d; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.37 (d; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.70 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.46 (ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 130.22 (d; C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 130.37 (d; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 132.47 (d; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 134.19 (C_{ar}Cl), 134.24 (C_{ar}Cl), 136.13 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 139.15 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 145.54 (d; C_{ar}CH_{tri}), 173.77 (C=O) ppm. MS (ESI+) *m/z*: 511/509 ([M+Na]⁺), 489/487 (100%, [M+H]⁺), 451, 198. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₉Cl₂N₄O₂, 487.1668; found 487.1665.

(*RS*)-Ethyl 1-[3-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-129a).

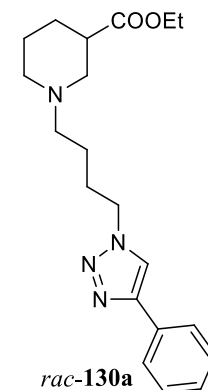
Following the protocol of **GP-4**, the azide *rac*-**81** (82 mg, 0.341 mmol) was allowed to react with phenylacetylene **38a** (35 mg, 0.341 mmol, 1.0 eq) for 3 h. After work-up, the pure product was already obtained as a slightly yellow oil (102 mg, 87%).



$R_f = 0.21$ (Et₂O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3062, 2943, 2855, 2811, 2778, 1727, 1610, 1467, 1445, 1371, 1306, 1224, 1182, 1154, 1105, 1077, 1029, 972, 915, 859, 807, 766, 695\text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 19.3 °C, TMS): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.52–1.62 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.70–1.77 (m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.83–1.91 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.11 (p, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3 H; NNCH₂CH₂; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.34 (t, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3 H; NNCH₂CH₂CH₂; NCH_{2,ax}CH), 2.53–2.64 (m, 2 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH; CHC=O), 2.82 (d_{br}, $J = 10.0\text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.09–4.20 (m, 2 H; CH₂CH₃), 4.48 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.33 (tt, $J = 7.4/1.5\text{ Hz}$, 1 H; CH_{ar,para}), 7.43 (t_{br}, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2 H; CH_{ar,meta}), 7.82 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.84 (d_{br}, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2 H; CH_{ar,ortho}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 21.8 °C): $\delta = 14.37$ (CH₃), 24.57 (CH₂CH₂CH), 26.84 (CH₂CH₂CH), 27.53 (NNCH₂CH₂), 41.84 (CHC=O), 48.15 (NNCH₂), 53.91 (CH₂CH₂CH₂CH), 54.70 (NNCH₂CH₂CH₂), 55.35 (NCH₂CH), 60.53 (CH₂CH₃), 120.27 (CH_{tri}), 125.78 (2 C; CH_{ar,ortho}), 128.15 (CH_{ar,para}), 128.94 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.90 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 147.66 (C_{ar}CH_{tri}), 174.20 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 343 (100, [M+H]⁺), 198 (13), 170 (5), 156 (3), 79 (14). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₁₉H₂₆N₄O₂, 342.2056; found 342.2058.

(*RS*)-Ethyl 1-[4-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)butyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-130a).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**82** (143 mg, 0.562 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (57 mg, 62 μ L, 0.562 mmol, 1.0 eq) for 4 h. Work-up and purification via FCC (EtOAc 100%) yielded a yellow oil (180 mg, 89%).



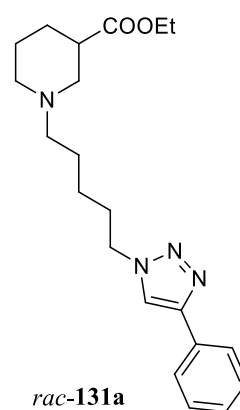
$R_f = 0.11$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3136, 2941, 2866, 2808, 2773, 1726, 1610, 1466, 1444, 1371, 1309, 1273, 1225, 1180, 1153, 1103, 1078, 1030, 974, 916, 860, 804, 766, 696\text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 18.5 °C): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.39–1.50 (m, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.50–1.60 (m, 3 H; NNCH₂CH₂CH₂; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.70 (dp, $J = 13.1/3.8\text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.86–2.01 (m, 4 H; NNCH₂CH₂; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.16 (t, $J = 10.6\text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.36 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 2.54 (tt, $J = 10.4/3.8\text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.68 (d_{br}, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.90 (d_{br}, $J = 11.1\text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.11 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.39 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.31

(t_{br} , $J = 7.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.41 (t_{br} , $J = 7.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.81 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.82 (d_{br} , $J = 8.0$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 20.1°C): $\delta = 14.15$ (CH_3), 23.63 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.40 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.16 (NNCH_2CH_2), 41.69 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.13 (NNCH_2), 53.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.32 (NCH_2CH), 57.71 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.26 (CH_2CH_3), 119.55 (CH_{tri}), 125.57 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 127.98 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.74 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.63 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.58 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.07 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 357 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 212 (31), 170 (21). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$, 356.2212; found 356.2210.

(*RS*)-Ethyl 1-[5-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pentyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-131a).

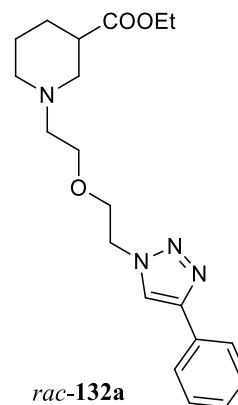
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**83** (65 mg, 0.242 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (27 mg, 0.266 mmol, 1.1 eq) for 12 h. Work-up and purification via MPLC (Et_2O 100% \rightarrow $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 19:1) yielded a pale yellow oil (65 mg, 73%).

$R_f = 0.09$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 2939, 2861, 2806, 2771, 1728, 1610, 1466, 1446, 1370, 1310, 1273, 1224, 1180, 1152, 1107, 1029, 972, 915, 860, 804, 765, 695, 667$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.33–1.40 (m, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.43 (qd, $J = 11.9/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50–1.59 (m, 3 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (dp, $J = 13.3/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90–2.00 (m, 4 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.12 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.32 (dd, $J = 8.7/6.3$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.53 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.73 (d_{br} , $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.95 (d_{br} , $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.12 (qd, $J = 7.1/0.8$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.33 (tt, $J = 7.4/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.40–7.44 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.76 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.82–7.84 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.0°C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.54 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.37 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.10 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 30.33 (NNCH_2CH_2), 41.98 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.42 (NNCH_2), 53.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.57 (NCH_2CH), 58.54 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.39 (CH_2CH_3), 119.53 (CH_{tri}), 125.76 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.16 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.91 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.79 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.81 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.33 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI^+) m/z : 393.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 371.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 343.2, 297.2. HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$, 371.2447; found 371.2449.



(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-132a).

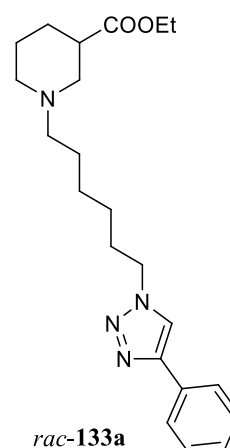
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-84 (290 mg, 1.072 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (110 mg, 1.072 mmol, 1.0 eq) for 4 h. After removal of the solvent, the pure product was obtained as a colorless oil (368 mg, 99%).



$R_f = 0.11$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 2942, 2867, 2804, 1727, 1610, 1466, 1442, 1369, 1310, 1273, 1226, 1179, 1155, 1122, 1075, 1029, 971, 862, 813, 766, 695 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.7°C , TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.40 (qd, $J = 12.3/4.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), $1.48\text{--}1.57$ (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dp, $J = 13.4/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90 (dq, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.01 (td, $J = 11.1/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.20 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.52 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), $2.53\text{--}2.62$ (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.74 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.99 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), $3.55\text{--}3.62$ (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.87 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.33 (tt, $J = 7.4/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.42 (tbr, $J = 7.7$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), $7.82\text{--}7.85$ (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.96 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 21.7°C): $\delta = 14.30$ (CH_3), 24.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.85 (CHC=O), 50.49 (NNCH_2), 54.12 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.96 (NCH_2CH), 58.08 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.41 (CH_2CH_3), 69.15 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.48 (NNCH_2CH_2), 121.00 (CH_{tri}), 125.80 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.12 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.88 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.87 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.19 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 373 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 183 (14), 170 (36). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, 372.2161; found 372.2156.

(*RS*)-Ethyl 1-[6-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)hexyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-133a).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-85 (84 mg, 0.297 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (33 mg, 0.327 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Work-up and purification via multiple FCC (EtOAc/ Et_3N 95:5 and EtOAc/MeOH 95:5) yielded a brownish oil (69 mg, 60%).



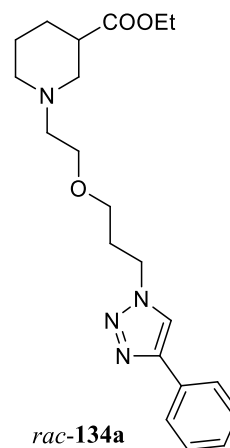
$R_f = 0.11$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3098, 3062, 2937, 2858, 2805, 2770, 1729, 1610, 1579, 1466, 1446, 1371, 1310, 1272, 1224, 1179, 1152, 1094, 1044, 1030, 972, 914, 860, 803, 765, 728, 695 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.4°C , TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), $1.32\text{--}1.39$ (m, 4 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $1.39\text{--}1.47$ (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.49 (p, $J = 7.3$ Hz, 2 H;

CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 1.51–1.61 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.71 (dp, $J = 13.3/3.8$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90–1.99 (m, 4 H; NNCH₂CH₂; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.11 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.32 (dd, $J = 8.8/6.2$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.54 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.75 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.97 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.12 (qbr, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.33 (tt, $J = 7.4/1.5$ Hz, 1 H; CH_{ar,para}), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H; CH_{ar,meta}), 7.75 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.82–7.85 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.6°C): $\delta = 14.35$ (CH₃), 24.74 (CH₂CH₂CH), 26.53 (NNCH₂CH₂CH₂), 26.75 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 27.07 (CH₂CH₂CH), 27.17 (NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 30.42 (NNCH₂CH₂), 42.03 (CHC=O), 50.46 (NNCH₂), 53.97 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.57 (NCH₂CH), 58.83 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 60.41 (CH₂CH₃), 119.49 (CH_{tri}), 125.81 (2 C; CH_{ar,ortho}), 128.19 (CH_{ar,para}), 128.94 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.84 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 147.87 (C_{ar}CH_{tri}), 174.38 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 407.2 ([M+Na]⁺), 385.2 (100%, [M+H]⁺), 357.3, 240.2, 200.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₃₂N₄O₂, 385.2604; found 385.2602. C₂₂H₃₂N₄O₂ (384.52): calcd C 68.72, H 8.46, N 14.57; found C 68.47, H 8.46, N 14.07.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[3-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-134a).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**86** (60 mg, 0.211 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (24 mg, 0.233 mmol, 1.1 eq) for 16 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a slightly yellow oil (79 mg, 97%).

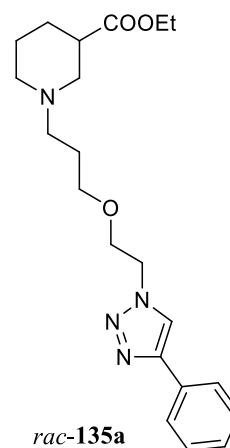
$R_f = 0.08$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 2940, 2866, 2804, 1727, 1610, 1483, 1466, 1451, 1369, 1310, 1274, 1224, 1180, 1154, 1117, 1028, 972, 915, 862, 805, 766, 695$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.43 (qd, $J = 12.0/4.1$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.54–1.64 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.72 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.95 (dq, $J = 13.0/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.07 (td, $J = 11.2/3.0$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.21 (p, $J = 6.3$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 2.24 (t, $J = 10.9$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.57 (tt, $J = 10.8/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.61 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.81 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.06 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.12 (qd, $J = 7.2/0.8$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.33 (tt, $J = 7.4/1.5$ Hz, 1 H; CH_{ar,para}), 7.40–7.44 (m, 2 H; CH_{ar,meta}), 7.84 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.82–7.85 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.0°C): $\delta = 14.32$ (CH₃), 24.69 (CH₂CH₂CH), 26.93 (CH₂CH₂CH), 30.43 (NNCH₂CH₂), 41.93 (CHC=O), 47.42 (NNCH₂), 54.31 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.01 (NCH₂CH),



58.14 (OCH₂CH₂N), 60.44 (CH₂CH₃), 67.13 (CH₂CH₂CH₂O), 69.04 (OCH₂CH₂N), 120.29 (CH_{tri}), 125.78 (2 C; CH_{ar,ortho}), 128.16 (CH_{ar,para}), 128.91 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.83 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 147.70 (C_{ar}CH_{tri}), 174.26 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 409.2 ([M+Na]⁺), 387.2 (100%, [M+H]⁺), 313.2, 242.2, 122.9. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₄O₃, 387.2396; found 387.2397.

(*RS*)-Ethyl 1-{3-[2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]propyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-135a).

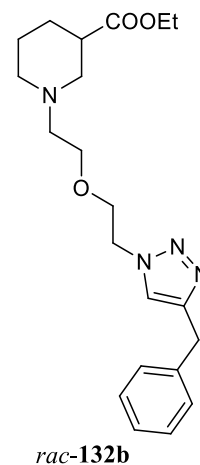
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-87 (88 mg, 0.309 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (35 mg, 0.340 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (108 mg, 90%).



$R_f = 0.24$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 3099, 3063, 3032, 2943, 2865, 2807, 2773, 1727, 1610, 1579, 1555, 1467, 1442, 1370, 1309, 1272, 1225, 1180, 1153, 1142, 1119, 1076, 1029, 972, 916, 858, 805, 766, 695 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 17.1 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.42 (qd, $J = 11.7/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.47–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.68 (dp, $J = 13.2/3.5$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.76 (p, $J = 7.0$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 1.87–1.97 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.11 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 2.52 (tt, $J = 10.4/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.68 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.93 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 3.81 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (qd, $J = 7.2/0.8$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.57 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.33 (tt, $J = 7.4/1.5$ Hz, 1 H; CH_{ar,para}), 7.43 (tbr, $J = 7.5$ Hz, 2 H; CH_{ar,meta}), 7.82–7.86 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}) 7.91 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 18.6 °C): $\delta = 14.30$ (CH₃), 24.63 (CH₂CH₂CH), 27.02 (CH₂CH₂CH), 27.10 (OCH₂CH₂CH₂), 41.90 (CHC=O), 50.55 (NNCH₂), 53.99 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.46 (NCH₂CH), 55.60 (OCH₂CH₂CH₂), 60.40 (CH₂CH₃), 69.16 (NNCH₂CH₂), 69.74 (OCH₂CH₂CH₂), 120.93 (CH_{tri}), 125.76 (2 C; CH_{ar,ortho}), 128.12 (CH_{ar,para}), 128.89 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.80 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 147.73 (C_{ar}CH_{tri}), 174.27 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 409.2 ([M+Na]⁺), 387.2 (100%, [M+H]⁺), 313.2, 198.1, 170.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₄O₃, 387.2396; found 387.2388. C₂₁H₃₀N₄O₃ (386.49): calcd C 65.26, H 7.82, N 14.50; found C 65.10, H 7.87, N 14.33.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(4-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-132b).

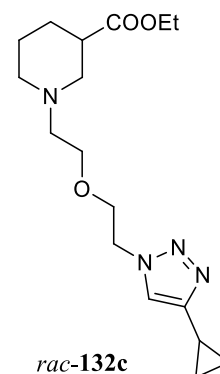
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-84 (51 mg, 0.189 mmol) reacted with 3-phenylpropyne **38b** (25 mg, 0.208 mmol, 1.1 eq) for 14 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a colorless oil (73 mg, 99%).



$R_f = 0.17$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3146, 2941, 2864, 1726, 1604, 1548, 1495, 1453, 1369, 1311, 1218, 1182, 1154, 1122, 1047, 1030, 753, 727, 697, 665 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.2 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.40 (qd, $J = 11.8/3.8$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.57 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.1/3.6$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.89–2.01 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.16 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.45–2.56 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.71 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.96 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.52 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.79 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.09 (s, 2 H; CH₂C_{ar}CH_{tri}), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.47 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.22 (tbr, $J = 6.9$ Hz, 1 H; CH_{ar,para}), 7.25–7.34 (m, 4 H; CH_{ar,ortho}; CH_{ar,meta}), 7.38 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 18.8 °C): $\delta = 14.32$ (CH₃), 24.63 (CH₂CH₂CH), 26.91 (CH₂CH₂CH), 32.33 (CH₂C_{ar}CH_{tri}), 41.84 (CHC=O), 50.26 (NNCH₂), 54.07 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.91 (NCH₂CH), 57.98 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.42 (CH₂CH₃), 69.04 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.43 (NNCH₂CH₂), 122.73 (CH_{tri}), 126.51 (CH_{ar,para}), 128.66 (2 C; CH_{ar,meta}), 128.77 (2 C; CH_{ar,ortho}), 139.33 (C_{ar}CH₂C_{ar}CH_{tri}), 147.50 (C_{ar}CH_{tri}), 174.20 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 409.2 ([M+Na]⁺), 387.2 (100%, [M+H]⁺), 359.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₄O₃, 387.2396; found 387.2389. C₂₁H₃₀N₄O₃ (386.49): calcd C 65.26, H 7.82, N 14.50; found C 65.00, H 7.89, N 14.30.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(4-cyclopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-132c).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-84 (68 mg, 0.252 mmol) reacted with cyclopropylacetylene **38c** (66 mg, 0.277 mmol, 1.1 eq) for 18 h. After work-up and filtration over a short silica column (EtOAc 100%), the product was obtained as a slightly red oil (78 mg, 92%).



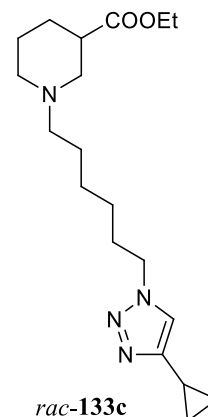
$R_f = 0.13$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3142, 3088, 2941, 2867, 2803, 1728, 1561, 1466, 1448, 1370, 1311, 1273, 1256, 1220, 1181, 1154, 1121, 1041, 1029, 966, 947, 886, 862, 816 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.3 °C, TMS): $\delta = 0.82$ – 0.89 (m, 2 H; CH₂CHC_{ar}CH_{tri}), 0.89– 0.97 (m, 2 H; CH₂CHC_{ar}CH_{tri}), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.42 (qd, $J = 11.9/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH₂CH_{2,ax}CH), 1.52– 1.63 (m, 1 H;

$\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.91–1.99 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 2.02 (td, $J = 11.2/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.20 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.51–2.62 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.76 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.00 (dbr, $J = 11.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.80 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.47 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.44 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 17.3 °C): $\delta = 6.72$ ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.70 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 14.27 (CH_3), 24.60 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.87 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.80 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.15 (NNCH_2), 54.04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.88 (NCH_2CH), 57.97 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.40 (CH_2CH_3), 68.96 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.48 (NNCH_2CH_2), 121.01 (CH_{tri}), 150.04 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.16 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 359.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 337.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 309.2, 263.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$, 337.2240; found 337.2239. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ (336.43): calcd C 60.69, H 8.39, N 16.65; found C 60.61, H 8.31, N 16.30.

(*RS*)-Ethyl 1-[6-(4-cyclopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)hexyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-133c).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**85** (81 mg, 0.287 mmol) reacted with cyclopropylacetylene **38c** (21 mg, 0.316 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Work-up and purification via FCC (Et_2O 100% \rightarrow $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 95:5) yielded a slightly yellow oil (53 mg, 60%).

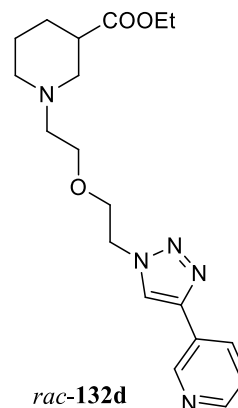
$R_f = 0.25$ (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3137, 3088, 2937, 2859, 2805, 2769, 1729, 1562, 1467, 1445, 1371, 1309, 1272, 1215, 1179, 1152, 1094, 1041, 963, 886, 860, 817, 794, 714$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.7 °C, TMS): $\delta = 0.82$ – 0.85 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 0.92– 0.97 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.30– 1.35 (m, 4 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.38– 1.51 (m, 3 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.52– 1.61 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.72 (dp, $J = 13.4/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (p, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 1.91– 1.98 (m, 3 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 2.10 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.55 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.75 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.97 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.21 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 22.1 °C): $\delta = 6.82$ ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.81 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 14.34 (CH_3), 24.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.52 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.75 (CH_2), 27.06 (CH_2), 27.17 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 30.39 (NNCH_2CH_2), 42.02 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.20 (NNCH_2), 53.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.57 (NCH_2CH), 58.84 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.42 (CH_2CH_3), 119.55 (CH_{tri}), 150.29 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.40 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS



(ESI+) m/z : 371.2 ($[M+Na]^+$), 349.2 (100%, $[M+H]^+$), 321.3, 275.2, 240.2. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{33}N_4O_2$, 349.2604; found 349.2603.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(pyridin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132d).

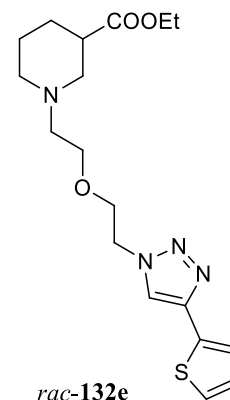
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (54 mg, 0.200 mmol) reacted with 3-ethynylpyridine **38d** (23 mg, 0.220 mmol, 1.1 eq) for 22 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a yellow oil (69 mg, 93%).



R_f = 0.05 (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3406 (br), 3129, 2941, 2868, 2804, 1726, 1603, 1573, 1548, 1451, 1407, 1369, 1310, 1274, 1226, 1180, 1155, 1122, 1048, 1028, 971, 862, 807, 709 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 17.1 °C, TMS): δ = 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.40 (qd, J = 12.0/4.0 Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,ax}CH$), 1.47–1.59 (m, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.67 (dp, J = 13.3/3.8 Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.91 (dq, J = 12.9/3.9 Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 2.03 (td, J = 11.0/2.9 Hz, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$), 2.21 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.52 (tt, J = 10.6/3.8 Hz, 1 H; $CHC=O$), 2.58 (td, J = 5.6/1.6 Hz, 2 H; $OCH_2CH_2NCH_2$), 2.74 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.99 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 3.60 (t, J = 5.6 Hz, 2 H; $OCH_2CH_2NCH_2$), 3.88 (t, J = 4.9 Hz, 2 H; $NNCH_2CH_2$), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.62 (t, J = 4.9 Hz, 2 H; $NNCH_2$), 7.38 (dd, J = 8.0/4.8 Hz, 1 H; $NCH_{ar}CH_{ar}$), 8.09 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.22 (dt, J = 8.0/1.8 Hz, 1 H; $NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 8.58 (sbr, 1 H; $NCH_{ar}CH_{ar}$), 9.03 (sbr, 1 H; $NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 20.0 °C): δ = 14.28 (CH_3), 24.60 (CH_2CH_2CH), 26.82 (CH_2CH_2CH), 41.79 ($CHC=O$), 50.63 ($NNCH_2$), 54.17 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.90 (NCH_2CH), 58.04 ($OCH_2CH_2NCH_2$), 60.43 (CH_2CH_3), 69.15 ($OCH_2CH_2NCH_2$), 69.35 ($NNCH_2CH_2$), 121.43 (CH_{tri}), 123.84 ($NCH_{ar}CH_{ar}$), 127.05 ($NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 133.07 ($NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 144.70 ($C_{ar}CH_{tri}$), 147.15 ($NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 149.19 ($NCH_{ar}CH_{ar}$), 174.12 ($C=O$) ppm. MS (ESI+) m/z : 396.2 ($[M+Na]^+$), 374.2 (100%, $[M+H]^+$), 300.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{28}N_5O_3$, 374.2192; found 374.2192.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(thiophen-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132e).

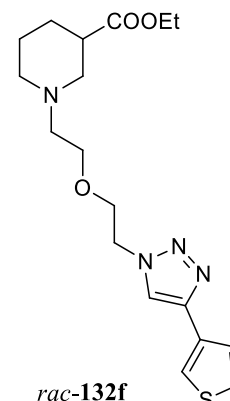
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (53 mg, 0.196 mmol) reacted with 2-ethynylthiophene **38e** (25 mg, 0.216 mmol, 1.1 eq) for 14 h. Work-up and filtration over a short silica column (EtOAc 100%) yielded a slightly yellow oil (69 mg, 93%).



$R_f = 0.19$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3127, 2940, 2866, 2803, 1726, 1453, 1371, 1310, 1226, 1180, 1154, 1120, 1060, 1031, 932, 847, 796, 693 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.41 (qd, $J = 11.9/4.1$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.49–1.59 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.67 (dp, $J = 13.4/3.9$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.91 (dq, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.02 (td, $J = 11.2/3.0$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.21 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.50–2.62 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.74 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.99 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.58 (td, $J = 5.8/1.3$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.86 (dd, $J = 5.5/4.5$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.57 (dd, $J = 5.5/4.5$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.07 (dd, $J = 5.1/3.6$ Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.29 (dd, $J = 5.1/1.1$ Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.38 (dd, $J = 3.6/1.2$ Hz, 1 H; SC_{ar}CH_{ar}), 7.88 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.1 °C): $\delta = 14.32$ (CH₃), 24.65 (CH₂CH₂CH), 26.89 (CH₂CH₂CH), 41.89 (CHC=O), 50.54 (NNCH₂), 54.14 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.96 (NCH₂CH), 58.07 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.44 (CH₂CH₃), 69.15 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.41 (NNCH₂CH₂), 120.56 (CH_{tri}), 124.12 (SC_{ar}CH_{ar}), 124.99 (SCH_{ar}), 127.67 (SCH_{ar}CH_{ar}), 133.23 (SC_{ar}), 142.85 (C_{ar}CH_{tri}), 174.23 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 401.2 ([M+Na]⁺), 379.2 (100%, [M+H]⁺), 228.2, 184.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₇N₄O₃S, 379.1804; found 379.1798. C₁₈H₂₆N₄O₃S (378.50): calcd C 57.12, H 6.92, N 14.80, S 8.47; found C 57.07, H 6.95, N 14.69, S 8.70.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(thiophen-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132f).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (60 mg, 0.222 mmol) reacted with 3-ethynylthiophene **38f** (28 mg, 0.244 mmol, 1.1 eq) for 15 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a slightly yellow oil (80 mg, 95%).



$R_f = 0.13$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3132, 2940, 2804, 1725, 1597, 1452, 1368, 1310, 1225, 1180, 1154, 1120, 1069, 1030, 886, 855, 786 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.4 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz,

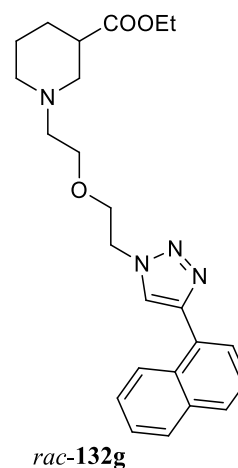
3 H; CH₃), 1.40 (qd, $J = 11.9/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.47–1.59 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.3/3.7$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.95 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.01 (td, $J = 11.1/3.0$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.20 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.53 (tt, $J = 10.7/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.54–2.62 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.74 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.99 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.86 (dd, $J = 5.5/4.5$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.57 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.38 (dd, $J = 5.0/3.0$ Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.47 (dd, $J = 5.0/1.3$ Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.68 (dd, $J = 3.0/1.3$ Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.87 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.5 °C): $\delta = 14.33$ (CH₃), 24.66 (CH₂CH₂CH), 26.90 (CH₂CH₂CH), 41.88 (CHC=O), 50.48 (NNCH₂), 54.15 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.98 (NCH₂CH), 58.08 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.45 (CH₂CH₃), 69.19 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.51 (NNCH₂CH₂), 120.83 (CH_{tri}), 121.03 (SCH_{ar}CH_{ar}), 125.97 (SCH_{ar}CH_{ar}), 126.31 (SCH_{ar}CH_{ar}), 132.11 (SCH_{ar}CH_{ar}), 143.98 (C_{ar}CH_{tri}), 174.20 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 401.2 ([M+Na]⁺), 379.2 (100%, [M+H]⁺), 228.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₇N₄O₃S, 379.1804; found 379.1804. C₁₈H₂₆N₄O₃S (378.50): calcd C 57.12, H 6.92, N 14.80, S 8.47; found C 56.65, H 6.97, N 14.55, S 8.84.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(naphthalen-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132g).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (67 mg, 0.248 mmol) reacted with 1-ethynynaphthalene **38g** (42 mg, 0.273 mmol, 1.1 eq) for 18 h. Work-up and purification via FCC (EtOAc 100%) yielded a reddish oil (94 mg, 90%).

$R_f = 0.18$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 3051, 2941, 2867, 2805, 1727, 1594, 1545, 1506, 1466, 1451, 1394, 1368, 1355, 1309, 1273, 1258, 1223, 1182, 1155, 1122, 1048, 1030, 966, 945, 912, 863, 801, 777$ cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.3 °C, TMS): $\delta = 1.19$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.33 (qd, $J = 11.9/3.6$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.38–1.49 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.58 (dp, $J = 13.2/3.7$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.81 (dq, $J = 12.4/3.7$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.97 (td, $J = 11.1/2.6$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.16 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.44 (tt, $J = 10.5/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.51–2.63 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.73 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.98 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.91 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.66 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.49–7.55 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.73 (dd, $J = 7.1/0.9$ Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.86–7.92 (m, 2 H;

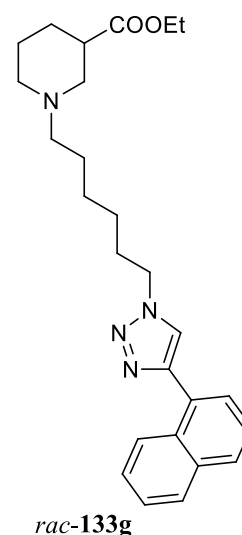


$CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 8.07 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.37–8.42 (m, 1 H; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 17.6 °C): δ = 14.24 (CH_3), 24.48 (CH_2CH_2CH), 26.77 (CH_2CH_2CH), 41.69 ($CHC=O$), 50.45 ($NNCH_2$), 54.06 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.88 (NCH_2CH), 58.04 ($OCH_2CH_2NCH_2$), 60.35 (CH_2CH_3), 68.97 ($OCH_2CH_2NCH_2$), 69.39 ($NNCH_2CH_2$), 124.00 (CH_{tri}), 125.41 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 125.54 ($CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 126.01 ($CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 126.62 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 127.26 ($CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 128.31 ($C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 128.48 ($CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 128.83 ($CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 131.20 ($C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 133.92 ($C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 146.78 ($C_{ar}CH_{tri}$), 174.09 ($C=O$) ppm. MS (ESI+) m/z : 445.2 ($[M+Na]^+$), 423.2 (100%, $[M+H]^+$), 395.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{31}N_4O_3$, 423.2396; found 423.2396.

(*RS*)-Ethyl 1-{6-[4-(naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]hexyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-133g).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-85 (84 mg, 0.297 mmol) reacted with 1-ethynylnaphthalene **38g** (50 mg, 0.327 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Work-up and purification via FCC (Et_2O 100% \rightarrow $Et_2O/MeOH$ 95:5) yielded a yellow oil (77 mg, 60%).

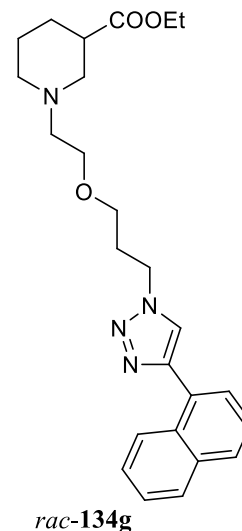
R_f = 0.20 (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3133, 3050, 2937, 2858, 2805, 2769, 1728, 1593, 1545, 1506, 1467, 1442, 1395, 1371, 1353, 1309, 1258, 1219, 1179, 1152, 1104, 1049, 1031, 946, 862, 800, 777, 754, 666 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 21.8 °C, TMS): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.35–1.48 (m, 5 H; $NNCH_2CH_2CH_2CH_2$; $CH_2CH_{2,ax}CH$), 1.48–1.61 (m, 3 H; $CH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2$; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.71 (dp, J = 13.4/3.8 Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.90–1.99 (m, 2 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 2.03 (p, J = 7.3 Hz, 2 H; $NNCH_2CH_2$), 2.11 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2 H; $CH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2$), 2.54 (tt, J = 10.7/3.7 Hz, 1 H; $CHC=O$), 2.76 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.98 (dbr, J = 10.8 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.48 (t, J = 7.3 Hz, 2 H; $NNCH_2$), 7.49–7.56 (m, 3 H; $CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$; $CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.73 (dd, J = 7.1/1.2 Hz, 1 H; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.80 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.86–7.93 (m, 2 H; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 8.36–8.41 (m, 1 H; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 21.9 °C): δ = 14.35 (CH_3), 24.77 (CH_2CH_2CH), 26.64 ($NNCH_2CH_2CH_2$), 26.82 (CH_2), 27.10 (CH_2), 27.18 (CH_2), 30.49 ($NNCH_2CH_2$), 42.06 ($CHC=O$), 50.52 ($NNCH_2$), 54.01 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.61 (NCH_2CH), 58.86 ($CH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2$), 60.43 (CH_2CH_3), 122.48 (CH_{tri}), 125.48 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 125.59 ($CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 126.10 ($CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 126.74 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 127.33



(CH_{ar}CarCarCH_{tri}), 128.33 (C_{ar}CarCH_{tri}), 128.33 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CarCarCarCH_{tri}), 128.96 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CarCarCH_{tri}), 131.29 (C_{ar}CarCarCH_{tri}), 134.03 (C_{ar}CarCarCarCH_{tri}), 146.98 (C_{ar}CH_{tri}), 174.42 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 457.3 ([M+Na]⁺), 435.3 (100%, [M+H]⁺), 421.3, 393.3. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₃₅N₄O₂, 435.2760; found 435.2761.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{3-[4-(naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-134g).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**86** (57 mg, 0.200 mmol) reacted with 1-ethynynaphthalene **38g** (33 mg, 0.220 mmol, 1.1 eq) for 12 h. Work-up and purification via MPLC (Et₂O 100% → Et₂O/MeOH 95:5) gave a slightly red oil (71 mg, 81%).

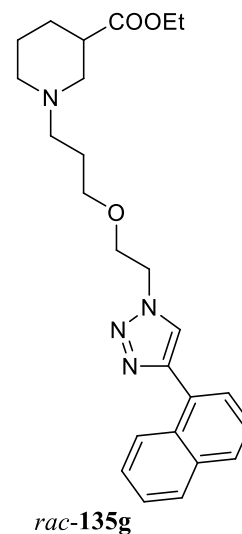


rac-134g

$R_f = 0.11$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3051, 2941, 2866, 2803, 1727, 1593, 1547, 1505, 1466, 1451, 1394, 1369, 1351, 1311, 1258, 1222, 1179, 1154, 1117, 1046, 1029, 968, 946, 863, 800, 777 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.40 (qd, $J = 12.0/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.49–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.67 (dp, $J = 13.3/3.6$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90 (dq, $J = 13.0/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.04 (td, $J = 11.1/2.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.22 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.27 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 2.53 (tt, $J = 10.7/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.60 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.78 (d_{br}, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.05 (d_{br}, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.51 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.58 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.09 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.60 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.49–7.54 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CarCarCarCH_{tri}; CH_{ar}CH_{ar}CarCarCH_{tri}), 7.72 (dd, $J = 7.1/1.3 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{ar}CarCarCH_{tri}), 7.87–7.91 (m, 2 H; CH_{ar}CarCarCarCH_{tri}), 7.90 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.37–8.40 (m, 1 H; CH_{ar}CarCarCarCH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.0 °C): $\delta = 14.29$ (CH₃), 24.64 (CH₂CH₂CH), 26.91 (CH₂CH₂CH), 30.47 (NNCH₂CH₂), 41.89 (CHC=O), 47.47 (NNCH₂), 54.27 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.00 (NCH₂CH), 58.14 (OCH₂CH₂N), 60.40 (CH₂CH₃), 67.21 (CH₂CH₂CH₂O), 69.03 (OCH₂CH₂N), 123.28 (CH_{tri}), 125.44 (CH_{ar}CH_{ar}CarCarCH_{tri}), 125.56 (CH_{ar}CarCarCarCH_{tri}), 126.05 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CarCarCarCH_{tri}), 126.67 (CH_{ar}CH_{ar}CarCarCarCH_{tri}), 127.28 (CH_{ar}CarCarCH_{tri}), 128.31 (C_{ar}CarCH_{tri}), 128.53 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CarCarCarCH_{tri}), 128.90 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CarCarCH_{tri}), 131.26 (C_{ar}CarCarCH_{tri}), 133.98 (C_{ar}CarCarCarCH_{tri}), 146.76 (C_{ar}CH_{tri}), 174.23 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 459.2 ([M+Na]⁺), 437.3 (100%, [M+H]⁺), 409.2. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₃N₄O₃, 437.2553; found 437.2555.

(*RS*)-Ethyl 1-(3-{2-[4-(naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}propyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-135g).

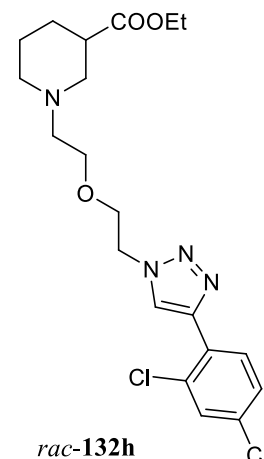
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**87** (61 mg, 0.215 mmol) reacted with 1-ethynylnaphthalene **38g** (36 mg, 0.236 mmol, 1.1 eq) for 24 h. Work-up and purification by FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a slightly red oil (82 mg, 88%).



$R_f = 0.22$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3127, 3061, 2941, 2866, 2802, 1728, 1608, 1577, 1553, 1483, 1454, 1415, 1370, 1311, 1273, 1225, 1179, 1145, 1117, 1031, 966, 861, 828, 765, 700, 677 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.39 (qd, $J = 11.5/3.7$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.44–1.54 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.63 (dp, $J = 13.2/3.7$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.76 (p, $J = 6.9$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 1.84–1.93 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.10 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 2.50 (tt, $J = 10.4/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.64 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.90 (dbr, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.51 (td, $J = 6.4/1.1$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 3.87 (dd, $J = 5.5/4.6$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.09 (qd, $J = 7.2/1.5$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.65 (dd, $J = 5.5/4.6$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.49–7.55 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.73 (dd, $J = 7.2/1.2$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.87–7.92 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.97 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.38–8.42 (m, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.0 °C): $\delta = 14.30$ (CH₃), 24.61 (CH₂CH₂CH), 27.00 (CH₂CH₂CH), 27.15 (OCH₂CH₂CH₂), 41.91 (CHC=O), 50.59 (NNCH₂), 53.99 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.45 (NCH₂CH), 55.56 (OCH₂CH₂CH₂), 60.38 (CH₂CH₃), 69.19 (NNCH₂CH₂), 69.77 (OCH₂CH₂CH₂), 123.90 (CH_{tri}), 125.45 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 125.58 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 126.05 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 126.69 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 127.28 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 128.32 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 128.52 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 128.89 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 131.25 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 133.99 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 146.83 (CH_{ar}CH_{tri}), 174.25 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 459.2 ([M+Na]⁺), 437.3 (100%, [M+H]⁺), 409.2, 198.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₃N₄O₃, 437.2553; found 437.2546.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132h).

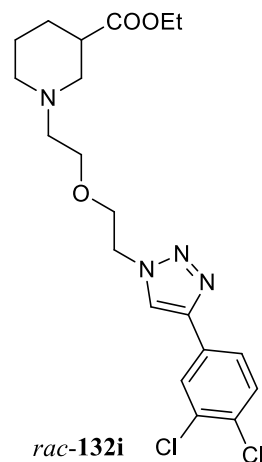
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (49 mg, 0.181 mmol) reacted with 2,4-dichlorophenylacetylene **38h** (31 mg, 0.181 mmol, 1.0 eq) for 18 h. Work-up and purification via MPLC (EtOAc 100% → EtOAc/MeOH 97:3) yielded a colorless oil (61 mg, 77%).



$R_f = 0.17$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 2940, 2867, 2804, 1727, 1596, 1550, 1466, 1373, 1302, 1227, 1154, 1121, 1105, 1050, 1031, 970, 864, 804 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.8 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.39 (qd, $J = 12.0/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.47–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.65 (dp, $J = 13.4/3.6$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.91 (dq, $J = 12.7/3.8$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.00 (td, $J = 11.1/3.0$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.19 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.52 (tt, $J = 10.7/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.53–2.62 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.74 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.98 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.59 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.88 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.61 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.36 (dd, $J = 8.5/2.1$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 8.33 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 24.8 °C): $\delta = 14.33$ (CH₃), 24.62 (CH₂CH₂CH), 26.91 (CH₂CH₂CH), 41.84 (CHC=O), 50.62 (NNCH₂), 54.18 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.95 (NCH₂CH), 58.11 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.44 (CH₂CH₃), 69.23 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.43 (NNCH₂CH₂), 124.55 (CH_{tri}), 127.68 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.24 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 130.02 (ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 130.69 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.78 (ClC_{ar}C_{ar}), 134.13 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 143.14 (C_{ar}CH_{tri}), 174.16 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 465.1/463.1 ([M+Na]⁺), 443.1/441.1 (100%, [M+H]⁺), 413.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₇Cl₂N₄O₃, 441.1460; found. 441.1464. C₂₀H₂₆Cl₂N₄O₃ (441.36): calcd C 54.43, H 5.94, N 12.69; found C 54.02, H 5.98, N 12.40.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(3,4-dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132i).

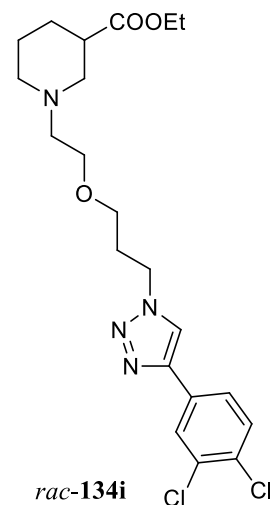
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (29 mg, 0.108 mmol) reacted with 3,4-dichlorophenylacetylene **38i** (21 mg, 0.119 mmol, 1.1 eq) for 16 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a colorless oil (47 mg, 99%).



$R_f = 0.15$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3133, 2941, 2867, 2804, 1726, 1604, 1562, 1452, 1369, 1308, 1273, 1228, 1178, 1155, 1131, 1029, 988, 892, 801, 746, 674 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.41 (qd, $J = 11.9/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.49–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.67 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.92 (dq, $J = 12.6/3.7$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.03 (td, $J = 11.1/3.0$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.21 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.52 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.55–2.62 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.74 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.00 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.60 (td, $J = 5.6/0.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.87 (dd, $J = 5.4/4.4$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (qd, $J = 7.2/1.4$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.59 (dd, $J = 5.4/4.4$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.70 (dd, $J = 8.3/2.0$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 8.01 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.0 °C): $\delta = 14.34$ (CH₃), 24.72 (CH₂CH₂CH), 26.92 (CH₂CH₂CH), 41.89 (CHC=O), 50.66 (NNCH₂), 54.21 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.98 (NCH₂CH), 58.12 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.49 (CH₂CH₃), 69.17 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.37 (NNCH₂CH₂), 121.54 (CH_{tri}), 125.01 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 127.60 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.93 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.00 (C_{ar}), 131.91 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.11 (C_{ar}), 145.69 (C_{ar}CH_{tri}), 174.19 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 465.1/463.1 ([M+Na]⁺), 443.1/441.1 (100%, [M+H]⁺), 425.3. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₇Cl₂N₄O₃, 441.1460; found. 441.1457. C₂₀H₂₆Cl₂N₄O₃ (441.36): calcd C 54.43, H 5.94, N 12.69; found C 54.22, H 6.12, N 12.27.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{3-[4-(3,4-dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-134i).

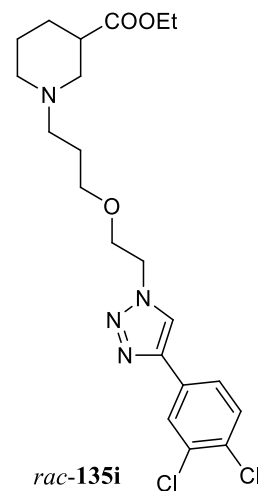
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**86** (46 mg, 0.162 mmol) reacted with 3,4-dichlorophenylacetylene **38i** (31 mg, 0.178 mmol, 1.1 eq) for 12 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a pale yellow oil (73 mg, 99%).



$R_f = 0.29$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3130, 2940, 2866, 2804, 1727, 1604, 1562, 1454, 1371, 1353, 1310, 1226, 1180, 1154, 1118, 1030, 987, 966, 876, 820, 806, 675 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 19.8 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.44 (qd, $J = 11.9/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.54–1.64 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.73 (dp, $J = 13.4/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.95 (dq, $J = 13.0/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.09 (td, $J = 11.0/3.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.21 (p, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 2.26 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.57 (tt, $J = 10.7/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.61 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.80 (dbr, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.07 (dbr, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.45 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.57 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.13 (qd, $J = 7.1/1.2 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.53 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.49 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.69 (dd, $J = 8.3/2.0 \text{ Hz}$, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.91 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.94 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 21.5 °C): $\delta = 14.31$ (CH₃), 24.70 (CH₂CH₂CH), 26.91 (CH₂CH₂CH), 30.33 (NNCH₂CH₂), 41.92 (CHC=O), 47.56 (NNCH₂), 54.35 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.98 (NCH₂CH), 58.12 (OCH₂CH₂N), 60.47 (CH₂CH₃), 67.01 (CH₂CH₂CH₂O), 69.09 (OCH₂CH₂N), 120.89 (CH_{tri}), 124.93 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 127.52 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.92 (2 C; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}; C_{ar}), 131.88 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.08 (C_{ar}), 145.52 (C_{ar}CH_{tri}), 174.28 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 457.2/455.2 (100%, [M+H]⁺), 381.1, 222.6. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₉Cl₂N₄O₃, 455.1617; found 454.1613.

(*RS*)-Ethyl 1-(3-{2-[4-(3,4-dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}propyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-135i).

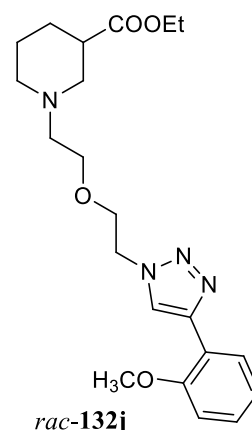
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**87** (44 mg, 0.155 mmol) reacted with 3,4-dichlorophenylacetylene **38i** (30 mg, 0.170 mmol, 1.1 eq) for 12 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a slightly yellow oil (70 mg, 99%).



$R_f = 0.23$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3133, 2945, 2866, 2808, 2774, 1727, 1605, 1562, 1452, 1371, 1308, 1229, 1181, 1153, 1133, 1120, 1030, 988, 878, 858, 802, 749, 718, 675 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 14.3 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.43 (qd, $J = 11.7/3.4$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.48–1.59 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66–1.73 (m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.76 (p, $J = 7.0$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 1.88–1.99 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.12 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 2.53 (tt, $J = 10.4/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.69 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.93 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 3.81 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.12 (qd, $J = 7.2/1.0$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.68 (dd, $J = 8.3/2.0$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.93–7.95 (m, 2 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 17.6 °C): $\delta = 14.31$ (CH₃), 24.65 (CH₂CH₂CH), 27.02 (CH₂), 27.11 (CH₂), 41.89 (CHC=O), 50.69 (NNCH₂), 54.07 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.45 (NCH₂CH), 55.62 (OCH₂CH₂CH₂), 60.44 (CH₂CH₃), 69.00 (NNCH₂CH₂), 69.75 (OCH₂CH₂CH₂), 121.41 (CH_{tri}), 124.93 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 127.48 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.88 (C_{ar}), 130.91 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.86 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.07 (C_{ar}), 145.58 (C_{ar}CH_{tri}), 174.27 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 457.2/455.2 (100%, [M+H]⁺), 425.3. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₉Cl₂N₄O₃, 455.1617; found 454.1613.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132j).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (54 mg, 0.200 mmol) reacted with 2-ethynylanisole **38j** (30 mg, 29 μ L 0.220 mmol, 1.1 eq) for 13 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a yellow oil (80 mg, 99%).



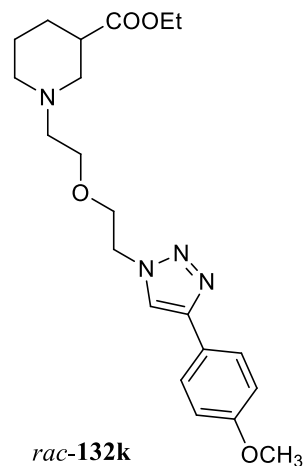
$R_f = 0.15$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 2942, 2867, 1727, 1607, 1584, 1550, 1490, 1467, 1445, 1368, 1289, 1247, 1181, 1155, 1119, 1068, 1026, 971, 862, 798, 756, 699 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.7 °C,

TMS): δ = 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.38 (qd, J = 12.0/4.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.46–1.57 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.63 (dp, J = 13.4/3.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89 (dq, J = 12.8/3.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.98 (td, J = 11.1/3.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.18 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.48–2.62 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.73 (dbr, J = 11.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.97 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.52–3.61 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 3.94 (s, 3 H; OCH_3), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 2 H; NNCH_2), 6.97 (dbr, J = 8.3 Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.07 (tbr, J = 7.6 Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.31 (tbr, J = 7.7 Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.15 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.33 (dd, J = 7.8/1.8 Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 24.7 °C): δ = 14.26 (CH_2CH_3), 24.54 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.86 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.81 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.25 (NNCH_2), 54.05 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.41 (OCH_3), 55.92 (NCH_2CH), 58.03 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.33 (CH_2CH_3), 69.15 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.57 (NNCH_2CH_2), 110.82 ($\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 121.05 ($\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 124.26 (CH_{tri}), 127.70 ($\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.83 ($\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 143.05 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 155.68 (OC_{ar}), 174.18 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 425.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 403.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 329.2, 228.2, 184.1, 174.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$, 403.2345; found 403.2345. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (402.49): calcd C 62.67, H 7.51, N 13.92; found C 62.26, H 7.48, N 13.58.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(4-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132k).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (59 mg, 0.219 mmol) reacted with 4-ethynylanisole **38k** (32 mg, 0.240 mmol, 1.1 eq) for 13 h. Work-up and purification via FCC (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (82 mg, 93%).

R_f = 0.06 (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2866, 2837, 2803, 1727, 1618, 1580, 1560, 1499, 1461, 1419, 1367, 1302, 1248, 1224, 1176, 1155, 1121, 1075, 1030, 972, 836, 796 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 20.9 °C, TMS): δ = 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.40 (qd, J = 12.0/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.48–1.58 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dp, J = 13.4/3.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90 (dq, J = 13.0/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.01 (td, J = 11.1/2.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.20 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.49–2.62 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.74 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.99 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.58 (td, J = 5.6/1.2 Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.84 (s, 3 H; OCH_3), 3.86 (t, J = 5.0 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.10 (qd, J = 7.2/0.6 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.57 (t, J = 5.0 Hz, 2 H; NNCH_2), 6.94–6.97 (m, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.74–7.78 (m, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.87 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR

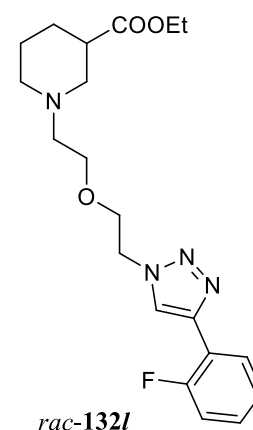


(126 MHz, CDCl₃, 21.4 °C): δ = 14.30 (CH₂CH₃), 24.63 (CH₂CH₂CH), 26.88 (CH₂CH₂CH), 41.85 (CHC=O), 50.43 (NNCH₂), 54.11 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.40 (OCH₃), 55.97 (NCH₂CH), 58.07 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.41 (CH₂CH₃), 69.15 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.51 (NNCH₂CH₂), 114.27 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}), 120.18 (CH_{tri}), 123.62 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 127.09 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 147.63 (C_{ar}CH_{tri}), 159.58 (OC_{ar}), 174.18 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 425.2 ([M+Na]⁺), 403.2 (100%, [M+H]⁺), 228.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₄O₄, 403.2345; found 403.2341. C₂₁H₃₀N₄O₄ (402.49): calcd C 62.67, H 7.51, N 13.92; found C 62.21, H 7.72, N 13.43.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(2-fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132*I*).

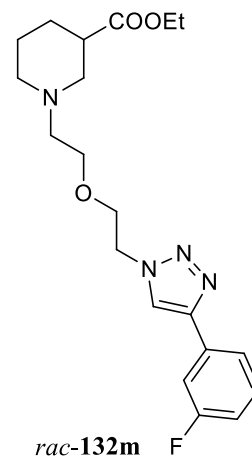
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (54 mg, 0.200 mmol) reacted with 2-fluorophenylacetylene **38I** (27 mg, 26 μ L, 0.220 mmol, 1.1 eq) for 15 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a pale yellow oil (70 mg, 90%).

R_f = 0.25 (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3154, 3070, 2942, 2867, 2803, 1728, 1624, 1581, 1556, 1487, 1467, 1438, 1368, 1309, 1273, 1230, 1220, 1179, 1155, 1122, 1071, 1031, 974, 946, 862, 818, 761, 697, 665 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): δ = 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.39 (qd, J = 11.9/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.48–1.57 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.65 (dp, J = 13.4/3.8 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90 (dq, J = 13.0/4.1 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.00 (td, J = 11.2/3.0 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.19 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.49–2.62 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.74 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.98 (dbr, J = 11.6 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.58 (td, J = 5.7/1.4 Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.88 (dd, J = 5.5/4.6 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.61 (dd, J = 5.7/1.4 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.14 (ddd, J = 11.1/8.1/1.3 Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.25 (td, J = 7.5/1.3 Hz, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.30 (dddd, J = 8.1/7.2/5.2/1.9 Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 8.09 (d, J = 3.8 Hz, 1 H; CH_{tri}), 8.29 (td, J = 7.6/1.9 Hz, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.0 °C): δ = 14.30 (CH₃), 24.59 (CH₂CH₂CH), 26.90 (CH₂CH₂CH), 41.84 (CHC=O), 50.50 (NNCH₂), 54.13 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.94 (NCH₂CH), 58.08 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.39 (CH₂CH₃), 69.25 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.47 (NNCH₂CH₂), 115.73 (d, J_{CF} = 21.8 Hz; FC_{ar}CH_{ar}), 118.84 (d, J_{CF} = 12.9 Hz; FC_{ar}C_{ar}), 124.05 (d, J_{CF} = 12.5 Hz; CH_{tri}), 124.66 (d, J_{CF} = 3.1 Hz; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 127.89 (d, J_{CF} = 3.6 Hz; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 129.27 (d, J_{CF} = 8.4 Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 141.17 (d, J_{CF} = 2.7 Hz; C_{ar}CH_{tri}), 159.30 (d, J_{CF} = 247.8 Hz; FC_{ar}), 174.23 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 413.2 ([M+Na]⁺), 391.2 (100%, [M+H]⁺), 228.2; 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391.2145; found 391.2140.



(*RS*)-Ethyl 1-(3-{2-[4-(3-fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132m).

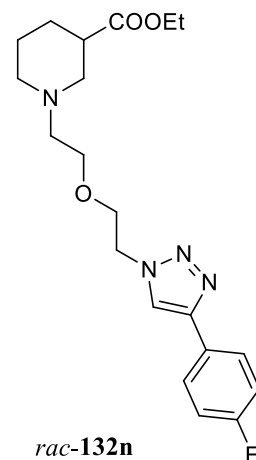
Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (54 mg, 0.200 mmol) reacted with 3-fluorophenylacetylene **38m** (27 mg, 26 μ L, 0.220 mmol, 1.1 eq) for 15 h. Work-up and filtration over a short silica column (EtOAc 100%) yielded a colorless oil (76 mg, 97%).



$R_f = 0.21$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3137, 3101, 2942, 2867, 2803, 1727, 1619, 1589, 1484, 1467, 1446, 1368, 1307, 1259, 1228, 1183, 1153, 1122, 1082, 1069, 1031, 966, 946, 864, 786, 718, 687, 671$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H; CH₃), 1.40 (qd, $J = 12.0/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.48–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.91 (dq, $J = 12.9/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.02 (td, $J = 11.2/3.0$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.21 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.52 (tt, $J = 10.8/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.54–2.62 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.74 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.99 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.87 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.02 (tdd, $J = 8.4/2.5/0.9$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.38 (td, $J = 8.0/5.9$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.57 (ddd, $J = 10.0/2.6/1.5$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.61 (dt, $J = 7.7/1.1$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.99 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.2 °C): $\delta = 14.30$ (CH₃), 24.65 (CH₂CH₂CH), 26.88 (CH₂CH₂CH), 41.84 (CHC=O), 50.57 (NNCH₂), 54.15 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.95 (NCH₂CH), 58.08 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.45 (CH₂CH₃), 69.15 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.41 (NNCH₂CH₂), 112.72 (d, $J_{CF} = 23.0$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 114.92 (d, $J_{CF} = 21.2$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 121.40 (d, $J_{CF} = 2.9$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 121.47 (CH_{tri}), 130.47 (d, $J_{CF} = 8.4$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.05 (d, $J_{CF} = 8.3$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 146.72 (C_{ar}CH_{tri}), 163.26 (d, $J_{CF} = 245.5$ Hz; FC_{ar}), 174.20 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 413.2 ([M+Na]⁺), 391.2 (100%, [M+H]⁺), 317.2; 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391.2145; found 391.2140. C₂₀H₂₇FN₄O₃ (390.46): calcd C 61.52, H 6.97, N 14.35; found C 61.06, H 7.00, N 14.17.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132n).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (50 mg, 0.185 mmol) reacted with 4-fluorophenylacetylene **38n** (24 mg, 0.203 mmol, 1.1 eq) for 12 h. Work-up and filtration over a short silica column (EtOAc 100%) gave a colorless oil (64 mg, 89%).

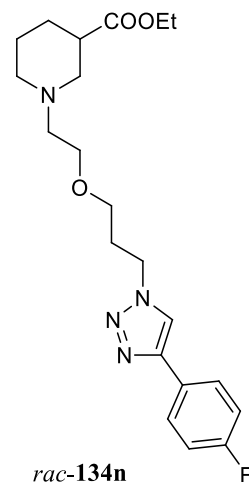


$R_f = 0.23$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 2941, 2867, 2803, 1726, 1612, 1560, 1497, 1461, 1412, 1368, 1309, 1223, 1180, 1155, 1121, 1030, 973, 842, 813 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.7 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (td, $J = 7.1/1.0 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.39 (qd, $J = 11.7/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.2/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.95 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.01 (td, $J = 11.3/2.5 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.20 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.52 (tt, $J = 10.7/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.54–2.63 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.74 (d_{br}, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.99 (d_{br}, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.59 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.87 (t_{br}, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (qd, $J = 7.2/1.0 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.58 (t_{br}, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.12 (t_{br}, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.78–7.84 (m, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.94 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.8 °C): $\delta = 14.29$ (CH₃), 24.62 (CH₂CH₂CH), 26.88 (CH₂CH₂CH), 41.83 (CHC=O), 50.51 (NNCH₂), 54.11 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.93 (NCH₂CH), 58.06 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.43 (CH₂CH₃), 69.11 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.43 (NNCH₂CH₂), 115.85 (d, $J_{CF} = 21.6 \text{ Hz}$, 2 C; FC_{ar}CH_{ar}), 120.80 (CH_{tri}), 127.10 (d, $J_{CF} = 3.3 \text{ Hz}$; C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 127.51 (d, $J_{CF} = 8.1 \text{ Hz}$, 2 C; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 146.91 (C_{ar}CH_{tri}), 162.67 (d, $J_{CF} = 247.1 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.18 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 413.2 ([M+Na]⁺), 391.2 (100%, [M+H]⁺), 363.2. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391.2145; found 391.2140. C₂₀H₂₇FN₄O₃ (390.46): calcd C 61.52, H 6.97, N 14.35; found C 61.17, H 7.02, N 14.21.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-134n).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**86** (35 mg, 0.123 mmol) reacted with 4-fluorophenylacetylene **38n** (16 mg, 0.135 mmol, 1.1 eq) for 28 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a yellow oil (48 mg, 96%).

$R_f = 0.27$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 2937, 2864, 2811, 1726, 1612, 1561, 1531, 1497, 1463, 1429, 1377, 1296, 1221, 1180, 1156, 1118, 1051, 841, 811 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.5 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (td, $J = 7.2/0.8 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.43 (qd, $J = 12.0/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.53–1.65 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.72 (dp, $J = 13.4/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.95 (dq, $J = 12.9/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.08 (td, $J = 11.1/2.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.21 (p, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 2.21–2.27 (m, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.57 (tt, $J = 10.7/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.61 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.81 (dbr, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.07 (dbr, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.46 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.57 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.12 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.53 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.12 (tbr, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.78–7.84 (m, 3 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.5 °C): $\delta = 14.34$ (CH₃), 24.73 (CH₂CH₂CH), 26.96 (CH₂CH₂CH), 30.42 (NNCH₂CH₂), 41.95 (CHC=O), 47.47 (NNCH₂), 54.36 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.02 (NCH₂CH), 58.17 (OCH₂CH₂N), 60.49 (CH₂CH₃), 67.13 (CH₂CH₂CH₂O), 69.04 (OCH₂CH₂N), 115.93 (d, $J_{CF} = 21.8 \text{ Hz}$, 2 C; FC_{ar}CH_{ar}), 120.11 (CH_{tri}), 127.07 (d, $J_{CF} = 3.2 \text{ Hz}$; C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 127.53 (d, $J_{CF} = 8.1 \text{ Hz}$, 2 C; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 146.88 (C_{ar}CH_{tri}), 162.73 (d, $J_{CF} = 247.3 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.32 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 427.2 ([M+Na]⁺), 405.2 (100%, [M+H]⁺), 299.2, 126.7. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₀FN₄O₃, 405.2302; found 405.2296.

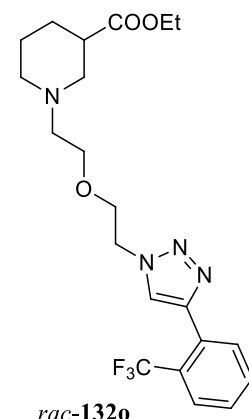


rac-134n

(*RS*)-Ethyl 1-[2-(2-{4-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}ethoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-132o).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**84** (50 mg, 0.185 mmol) reacted with 2-ethynyl- α,α,α -trifluorotoluene **38o** (36 mg, 29 μ L, 0.203 mmol, 1.1 eq) for 12 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a slightly yellow oil (78 mg, 96%).

$R_f = 0.26$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 2940, 2857, 1727, 1605, 1578, 1440, 1367, 1315, 1225, 1174, 1124, 1056, 1035, 771 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.3 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (td, $J = 7.1/1.1 \text{ Hz}$, 3 H;



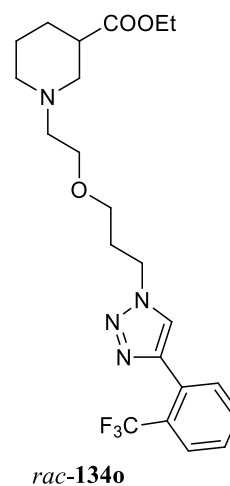
rac-132o

CH₃), 1.39 (qd, $J = 12.7/3.8$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.65 (dp, $J = 13.4/3.8$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90 (dq, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.01 (td, $J = 11.2/2.7$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.19 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.52 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.52–2.63 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.75 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.99 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.88 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (qd, $J = 7.1/1.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.62 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}), 7.96–8.00 (m, 2 H; CH_{tri}; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.1 °C): $\delta = 14.28$ (CH₃), 24.56 (CH₂CH₂CH), 26.87 (CH₂CH₂CH), 41.81 (CHC=O), 50.56 (NNCH₂), 54.12 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.92 (NCH₂CH), 58.01 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.41 (CH₂CH₃), 69.19 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.43 (NNCH₂CH₂), 124.26 (q, $J_{CF} = 273.3$ Hz; F₃C), 124.27 (q, $J_{CF} = 5.5$ Hz; CH_{tri}), 126.20 (q, $J_{CF} = 5.8$ Hz; F₃CC_{ar}CH_{ar}), 127.35 (q, $J_{CF} = 30.3$ Hz; F₃CC_{ar}), 128.26 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 129.80 (q, $J_{CF} = 1.9$ Hz; F₃CC_{ar}CH_{ar}), 131.76 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.10 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 144.21 (C_{ar}CH_{tri}), 174.21 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 463.2 ([M+Na]⁺), 441.2 (100%, [M+H]⁺), 425.3. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₈F₃N₄O₃, 441.2114; found 441.2108. C₂₁H₂₇F₃N₄O₃ (440.47): calcd C 57.26, H 6.18, N 12.72; found C 56.85, H 6.09, N 12.56.

(*RS*)-Ethyl**1-[2-(3-{4-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}propoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-134o).**

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**86** (50 mg, 0.176 mmol) reacted with 2-ethynyl- α,α,α -trifluorotoluene **38o** (34 mg, 28 μ L, 0.193 mmol, 1.1 eq) for 20 h. Work-up and purification via MPLC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (68 mg, 85%).

$R_f = 0.21$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 2939, 2867, 1727, 1610, 1580, 1467, 1439, 1370, 1315, 1225, 1172, 1123, 1056, 1034, 972, 769$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.4 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H; CH₃), 1.42 (qd, $J = 11.9/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.51–1.63 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.71 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.94 (dq, $J = 12.9/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.06 (td, $J = 11.1/3.1$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.18–2.26 (m, 3 H; NNCH₂CH₂; NCH_{2,ax}CH), 2.56 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.61 (td, $J = 5.8/1.0$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.81 (dt, $J = 11.2/3.8$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.06 (dd, $J = 11.4/3.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.44 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.57 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H;

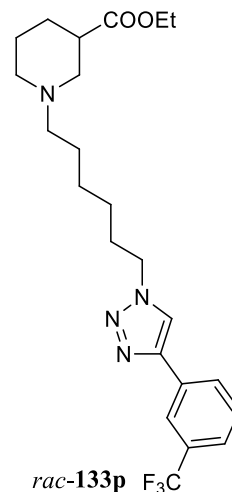
*rac*-134o

$\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$, 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$, 7.76 (d_{br}, $J = 8.3$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$, 7.82 (q, $J = 1.0$ Hz, 1 H; CH_{tri}), 7.99 (d_{br}, $J = 7.9$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 19.3 °C): $\delta = 14.29$ (CH_3), 24.65 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 30.38 (NNCH_2CH_2), 41.90 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.36 (NNCH_2), 54.25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.98 (NCH_2CH), 58.11 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.42 (CH_2CH_3), 66.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.99 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 124.29 (q, $J_{\text{CF}} = 273.4$ Hz; F_3C), 123.62 (q, $J_{\text{CF}} = 5.4$ Hz; CH_{tri}), 126.19 (q, $J_{\text{CF}} = 5.7$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.32 (q, $J_{\text{CF}} = 30.3$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}$), 128.29 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.78 (q, $J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 131.78 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.14 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 144.09 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.28 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 477.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 455.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 381.2, 126.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 455.2270; found 455.2262. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (454.49): calcd C 58.14, H 6.43, N 12.33; found C 58.01, H 6.35, N 12.21.

(*RS*)-Ethyl 1-(6-{4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}hexyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-133p).

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-**85** (148 mg, 0.524 mmol) reacted with 3-ethynyl- α,α,α -trifluorotoluene **38p** (98 mg, 0.577 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Work-up and purification via MPLC (Et_2O 100% \rightarrow $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 95:5) yielded a yellow oil (55 mg, 23%).

$R_f = 0.10$ (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3096, 2938, 2860, 2806, 2771, 1728, 1621, 1596, 1556, 1455, 1420, 1370, 1354, 1312, 1258, 1227, 1166, 1126, 1096, 1070, 1044, 988, 963, 910, 861, 805, 754, 698, 650$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.4 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.33–1.39 (m, 4 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.39–1.47 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50 (p, $J = 7.4$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 1.51–1.60 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89–2.00 (m, 4 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.11 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.29–2.34 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.54 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.74 (d_{br}, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.96 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.12 (qd, $J = 7.1/0.9$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.53–7.60 (m, 2 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.84 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.05 (d_{br}, $J = 7.6$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.08 (s_{br}, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.7 °C): $\delta = 14.33$ (CH_3), 24.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.50 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.76 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 27.04 (CH_2), 27.16 (CH_2), 30.38 (NNCH_2CH_2), 42.04 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.59 (NNCH_2), 54.00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.58 (NCH_2CH), 58.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.41 (CH_2CH_3), 120.02 (CH_{tri}), 122.57 (q, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 124.15 (q, $J_{\text{CF}} = 272.2$ Hz; F_3C), 124.76 (q, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.94

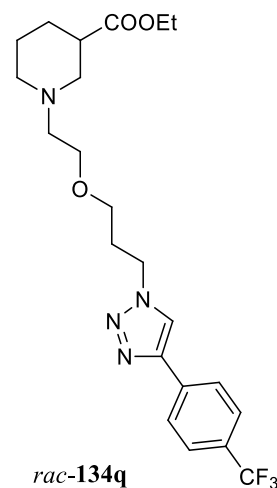


(F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 129.47 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.37 (q, J_{CF} = 32.5 Hz; F₃CC_{ar}), 131.67 (F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 146.54 (C_{ar}CH_{tri}), 174.40 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 475.2 ([M+Na]⁺), 453.2 (100%, [M+H]⁺), 425.2, 126.7. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₂F₃N₄O₂, 453.2477; found 453.2474.

(*RS*)-Ethyl**1-[2-(3-{4-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}propoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-134q).**

Following the protocol described in **GP-4**, the azide *rac*-86 (53 mg, 0.187 mmol) reacted with 4-ethynyl- α,α,α -trifluorotoluene **38q** (35 mg, 0.206 mmol, 1.1 eq) for 16 h. After work-up, the desired product was readily obtained as a colorless oil (83 mg, 98%).

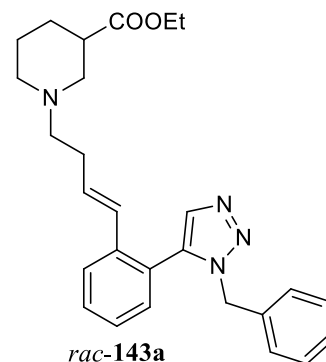
R_f = 0.26 (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2939, 2865, 2804, 1728, 1622, 1466, 1415, 1371, 1326, 1227, 1121, 1064, 1031, 973, 850, 805 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 17.9 °C, TMS): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.44 (qd, J = 12.0/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.54–1.63 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.72 (dp, J = 13.4/3.7 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.95 (dq, J = 13.0/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.08 (td, J = 11.2/3.0 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.20–2.28 (m, 3 H; NNCH₂CH₂; NCH_{2,ax}CH), 2.57 (tt, J = 10.7/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.81 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.07 (dbr, J = 11.0 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.46 (t, J = 5.7 Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.57 (t, J = 5.7 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.12 (qd, J = 7.1/1.3 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.55 (t, J = 6.9 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.68 (dbr, J = 8.3 Hz, 2 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}), 7.96 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.96 (dbr, J = 8.2 Hz, 2 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 19.1 °C): δ = 14.29 (CH₃), 24.70 (CH₂CH₂CH), 26.91 (CH₂CH₂CH), 30.34 (NNCH₂CH₂), 41.93 (CHC=O), 47.55 (NNCH₂), 54.34 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.98 (NCH₂CH), 58.13 (OCH₂CH₂N), 60.45 (CH₂CH₃), 67.03 (CH₂CH₂CH₂O), 69.06 (OCH₂CH₂N), 121.19 (CH_{tri}), 124.21 (q, J_{CF} = 272.1 Hz; F₃C), 125.87 (2 C; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 125.91 (q, J_{CF} = 3.8 Hz, 2 C; F₃CC_{ar}CH_{ar}), 129.93 (q, J_{CF} = 32.3 Hz; F₃CC_{ar}), 134.28 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 146.29 (C_{ar}CH_{tri}), 174.28 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 477.2 ([M+Na]⁺), 455.2 (100%, [M+H]⁺), 381.2, 222.9. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₃₀F₃N₄O₃, 455.2270; found 455.2260. C₂₂H₂₉F₃N₄O₃ (454.49): calcd C 58.14, H 6.43, N 12.33; found C 58.18, H 6.61, N 12.28.



6.3.3 Versuche zu Kapitel 4.2.2 (RuAAC)

(*RS*)-Ethyl 1-{(E)-4-[3-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-143a).

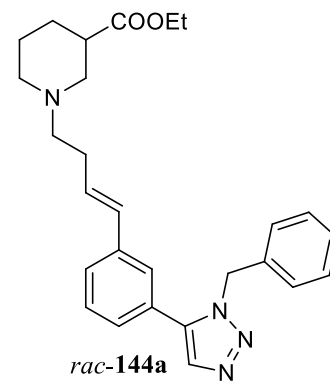
According to **GP-5**, the alkyne *rac*-**69** (74 mg, 0.238 mmol) reacted with benzyl azide **33a** (37 mg, 0.261 mmol, 1.1 eq) for 20 h. Filtration over a short silica gel column (hexanes/EtOAc 1:2) and subsequent purification by multiple MPLC runs (CH₂Cl₂/EtOAc 3:7 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (75 mg, 71%).



$R_f = 0.36$ (hexanes/EtOAc 1:2). IR (film): $\tilde{\nu} = 3063, 3032, 2940, 2854, 2805, 2770, 1729, 1648, 1605, 1497, 1470, 1455, 1146, 1370, 1357, 1311, 1274, 1261, 1238, 1211, 1180, 1152, 1135, 1099, 1075, 1030, 1015, 972, 912, 861, 829, 804, 759, 721, 694 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 18.5 °C, TMS): $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.44 (qd, $J = 11.9/3.5$ Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.56 (qbr, $J = 12.3$ Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.74 (dp, $J = 13.5/3.6$ Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.90–2.03 (m, 2 H; NCH_{2,ax}CH₂CH_{2,eq}), 2.15 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CHCHCH₂), 2.32–2.43 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.54 (t, $J = 10.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.74 (dbr, $J = 10.1$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 2.97 (dbr, $J = 10.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 5.33 (s, 2 H; NCH₂C_{ar}), 5.92 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.10 (dt, $J = 15.7/6.9$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.93 (dbr, $J = 7.5$ Hz, 2 H; CH_{ar,ortho}), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.16–7.23 (m, 4 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}; CH_{ar,meta}; CH_{ar,para}), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}CH), 7.65 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 19.6 °C): $\delta = 14.37$ (CH₃), 24.72 (NCH₂CH₂CH₂), 27.07 (NCH₂CH₂CH₂), 30.67 (CHCHCH₂), 42.02 (CHC=O), 52.20 (NCH₂C_{ar}), 53.72 (NCH₂CH₂CH₂), 55.46 (NCH₂CH), 58.27 (CHCHCH₂CH₂), 60.49 (CH₂CH₃), 124.82 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 125.87 (CH_{ar}C_{ar}CH), 127.08 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 127.51 (C_{ar}CHCH), 128.07 (2 C; CH_{ar,ortho}), 128.27 (CH_{ar,para}), 128.67 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.11 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 130.83 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 131.99 (C_{ar}CHCH), 134.41 (CH_{tri}), 134.96 (NCH₂C_{ar}), 136.49 (C_{ar}CH_{tri}), 137.73 (C_{ar}CHCH), 174.32 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 467.2 ([M+Na]⁺), 445.2 (100%, [M+H]⁺), 425.3. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₃₃N₄O₂, 445.2604; found 445.2599.

(*RS*)-Ethyl 1-{(*E*)-4-[3-(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-144a).

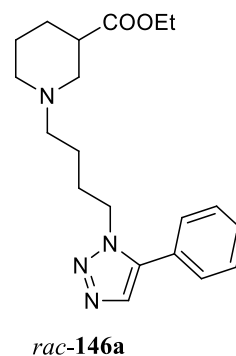
According to **GP-5**, the alkyne *rac*-**70** (62 mg, 0.200 mmol) reacted with benzyl azide **33a** (31 mg, 0.220 mmol, 1.1 eq) for 20 h. Filtration over a short silica gel column (EtOAc 100%) and subsequent purification by multiple MPLC runs (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (78 mg, 88%).



$R_f = 0.33$ (hexanes/EtOAc 1:2). IR (film): $\tilde{\nu} = 3029, 2939, 2853, 2804, 1727, 1678, 1606, 1548, 1497, 1468, 1453, 1369, 1309, 1217, 1179, 1152, 1133, 1108, 1030, 979, 966, 832, 791, 726, 695 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.2 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.46 (qd, $J = 12.0/3.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.54–1.64 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.75 (dp, $J = 13.3/3.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.96 (dq, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.05 (td, $J = 10.9/2.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.21 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.37–2.43 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.46–2.51 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.57 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.80 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.03 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 5.54 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.08 (dt, $J = 15.8/6.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.08 (dt, $J = 7.4/1.4$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.09–7.13 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.17 (t, $J = 1.5$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.28–7.32 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.38 (dt, $J = 7.8/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.74 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.3 °C): $\delta = 14.32$ (CH_3), 24.74 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.09 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.68 (CHCHCH_2), 42.00 (CHC=O), 51.93 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.82 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.44 (NCH_2CH), 58.41 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 60.42 (CH_2CH_3), 126.38 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 127.18 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.24 (3 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 127.37 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.24 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.95 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.84 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.27 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 133.34 (CH_{tri}), 135.82 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 138.24 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 138.49 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 174.29 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 467.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 445.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 326.2, 126.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$, 445.2604; found 445.2603.

(*RS*)-Ethyl 1-[4-(5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)butyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-145a).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**82** (151.5 mg, 0.596 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (91.3 mg, 98.1 μ L, 0.894 mmol, 1.5 eq) for 14 h. Purification via FCC (hexanes/EtOAc 1:1 \rightarrow EtOAc) gave a slightly red oil (186 mg, 88%).



R_f = 0.13 (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2866, 2808, 2771, 1728, 1483, 1456, 1371, 1309, 1240, 1180, 1153, 1099, 1032, 966, 860, 829, 768, 700 cm^{-1} .

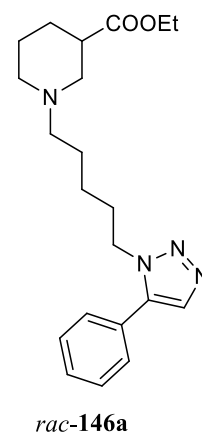
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 18.9 $^\circ\text{C}$): δ = 1.20 (td, J = 7.1/0.8 Hz, 3 H; CH_3),

1.32–1.52 (m, 4 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_2_{\text{ax}}\text{CH}$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.64 (dp, J = 13.2/3.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.82 (p, J = 7.6 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 1.84–1.90 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.04 (t, J = 10.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.45 (tt, J = 10.4/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.62 (dbr, J = 10.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.83 (dbr, J = 10.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.07 (qbr, J = 7.1 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.34 (t, J = 7.3 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.33–7.36 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.43–7.48 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.64 (d, J = 0.9 Hz; CH_{tri}) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.2 $^\circ\text{C}$): δ = 14.22 (CH_3), 23.63 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.01 (NNCH_2CH_2), 41.76 (CHC=O), 48.10 (NNCH_2), 53.29 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.29 (NCH_2CH), 57.67 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.30 (CH_2CH_3), 127.22 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.71 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.10 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.42 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 133.02 (CH_{tri}), 137.63 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.07 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 357 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 212 (18), 170 (14). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$, 356.2212; found 356.2225.

(*RS*)-Ethyl 1-[5-(5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pentyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-146a).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**83** (83 mg, 0.309 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (34.7 mg, 0.340 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Purification via FCC and MPLC ($\text{Et}_2\text{O} \rightarrow \text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 95:5) and FCC ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (58 mg, 51%).



R_f = 0.19 ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2937, 2859, 2805, 2769, 1727, 1482, 1453, 1370, 1310, 1238, 1178, 1151, 1098, 1031, 965, 862, 827, 766, 699 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.2 $^\circ\text{C}$, TMS): δ = 1.21–1.30 (m, 5 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; CH_3), 1.35–1.48 (m, 3 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$),

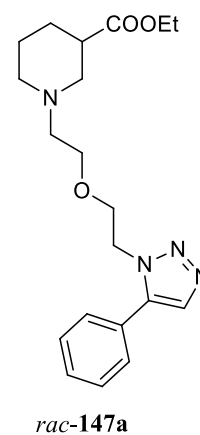
1.48–1.60 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.70 (dp, J = 13.3/3.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85 (p, J = 7.6 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 1.89–1.97 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.07 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.52 (tt, J = 10.7/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.71 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.93 (dbr, J = 10.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$),

4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.36–7.40 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.47–7.53 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.69 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 0.0 °C): $\delta = 14.33$ (CH_3), 24.52 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.27 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.11 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 30.06 (NNCH_2CH_2), 41.97 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.34 (NNCH_2), 53.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.53 (NCH_2CH), 58.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.40 (CH_2CH_3), 127.41 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.85 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.22 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.54 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 133.18 (CH_{tri}), 137.77 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.32 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 393.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 371.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 343.2, 264.9, 226.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$, 371.2447; found 371.2448.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-147a).

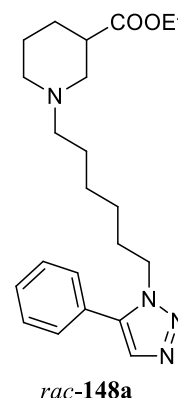
According to **GP-5**, the azide *rac*-84 (90 mg, 0.333 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (51 mg, 55 μL , 0.499 mmol, 1.5 eq) for 23 h. Purification via FCC ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5) yielded a slightly red oil (102 mg, 82%).

$R_f = 0.16$ ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3132, 3062, 2941, 2868, 2804, 1727, 1483, 1455, 1307, 1310, 1243, 1180, 1155, 1121, 1030, 964, 767, 700\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.2 °C): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.37 (qd, $J = 12.1/4.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.57 (qbr, $J = 12.0$ Hz, 1 H $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dp, $J = 13.5/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88–1.95 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.97 (tbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.17 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.47–2.62 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.73 (dbr, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.96 (dbr, $J = 10.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.52 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.93 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.09 (qbr, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.45–7.51 (m, 5 H; CH_{ar}), 7.68 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 19.8 °C): $\delta = 14.27$ (CH_3), 24.32 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.71 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.53 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.87 (NNCH_2), 53.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.65 (NCH_2CH), 57.82 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.47 (CH_2CH_3), 68.81 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.50 (NNCH_2CH_2), 127.07 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.06 (2 C; CH_{ar}), 129.25 (2 C; CH_{ar}), 129.51 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 132.94 (CH_{tri}), 138.84 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 173.90 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 373 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 183 (6), 170 (9). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, 372.2161; found 372.2179.



(*RS*)-Ethyl 1-[6-(5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)hexyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-148a).

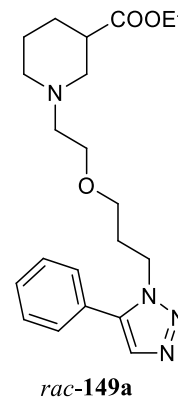
According to **GP-5**, the azide *rac*-85 (111.4 mg, 0.395 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (44.4 mg, 0.434 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Purification via FCC (Et₂O → Et₂O/MeOH 95:5) yielded a yellow oil (130 mg, 86%).



$R_f = 0.35$ (Et₂O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3127, 3060, 2937, 2858, 2805, 2769, 1729, 1608, 1577, 1553, 1483, 1466, 1371, 1310, 1238, 1179, 1152, 1116, 1096, 1032, 965, 860, 828, 767, 700 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.3 °C, TMS): $\delta = 1.20\text{--}1.29$ (m, 7 H; NCH₂CH₂CH₂CH₂; CH₃), 1.35–1.47 (m, 3 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.49–1.61 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.71 (dp, $J = 13.1/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.83 (p, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 1.88–1.97 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.07 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.22–2.29 (m, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.53 (tt, $J = 10.8/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.73 (d_{br}, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.95 (d_{br}, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.12 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.35 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.36–7.40 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}), 7.46–7.52 (m, 3 H; CH_{ar,meta}; CH_{ar,para}), 7.69 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 18.0 °C): $\delta = 14.33$ (CH₃), 24.74 (CH₂CH₂CH), 26.46 (NNCH₂CH₂CH₂), 26.71 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 27.00, 27.16, 30.71 (NNCH₂CH₂), 42.01 (CHC=O), 48.30 (NNCH₂), 53.93 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.55 (NCH₂CH), 58.85 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 60.40 (CH₂CH₃), 127.40 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.85 (2 C; CH_{ar,ortho}), 129.20 (2 C; CH_{ar,meta}), 129.51 (CH_{ar,para}), 133.16 (CH_{tri}), 137.78 (C_{ar}CH_{tri}), 174.41 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 407.2 ([M+Na]⁺), 385.3 (100%, [M+H]⁺), 240.2, 170.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₃₃N₄O₂, 385.2604; found 385.2603.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[3-(5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-149a).

According to **GP-5**, the azide *rac*-86 (60.9 mg, 0.214 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (24.1 mg, 0.236 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (75 mg, 91%).



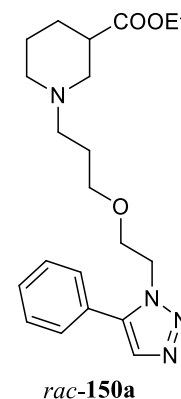
$R_f = 0.25$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3135, 3050, 2944, 2865, 2807, 2773, 1727, 1594, 1545, 1506, 1468, 1450, 1394, 1371, 1356, 1309, 1258, 1219, 1181, 1153, 1142, 1120, 1047, 1031, 945, 860, 800, 777, 718, 668 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.5 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (td, $J = 7.1/0.7 \text{ Hz}$, 3 H CH₃), 1.40 (qd, $J = 12.0/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.49–1.61 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.69 (dp, $J = 13.3/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.93 (dq, $J = 13.0/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.00 (td, $J = 11.3/3.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.10–2.20 (m, 3 H; NNCH₂CH₂; NCH_{2,ax}CH), 2.48 (td, $J = 6.0/1.6 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.54 (tt, $J = 10.8/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.76 (d_{br}, $J = 11.4 \text{ Hz}$,

1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (d_{br}, $J = 11.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.39 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.43 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.40–7.44 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.47–7.52 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.70 (d, $J = 0.7$ Hz; 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 19.3 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 30.27 (NNCH_2CH_2), 41.88 ($\text{CHC}=\text{O}$), 45.43 (NNCH_2), 54.16 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.94 (NCH_2CH), 58.02 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.40 (CH_2CH_3), 67.33 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.68 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 127.24 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.83 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.18 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.49 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 132.11 (CH_{tri}), 138.03 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.27 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 409.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 387.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 359.2, 242.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$, 387.2396; found 387.2388. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ (386.49): calcd C 65.26, H 7.82, N 14.50; found. C 65.03, H 7.88, N 14.38.

(*RS*)-Ethyl 1-{3-[2-(5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]propyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-150a).

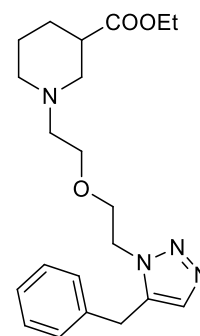
According to **GP-5**, the azide *rac*-**87** (71.1 mg, 0.250 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (28.1 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq) for 42 h. Purification via FCC ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5) gave a pale yellow oil (95.6 mg, 99%).

$R_f = 0.17$ ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3127, 3060, 2943, 2865, 2806, 2773, 1728, 1608, 1553, 1482, 1457, 1371, 1308, 1242, 1212, 1180, 1153, 1118, 1031, 998, 964, 856, 827, 766, 700\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 19.2 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H CH_3), 1.42 (qd, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.48–1.58 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.62–1.73 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88–1.95 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.09 (t, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.25–2.29 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.52 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.68 (d_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.90 (d_{br}, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.39 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.91 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.12 (qd, $J = 7.2/0.7$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.46–7.51 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.51–7.54 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.70 (d, $J = 0.7$ Hz; 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 19.5 °C): $\delta = 14.30$ (CH_3), 24.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.98 (CH_2), 27.02 (CH_2), 41.92 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.95 (NNCH_2), 53.87 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.49 (2 C; NCH_2CH ; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.37 (CH_2CH_3), 69.37 (NNCH_2CH_2), 69.79 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 127.15 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.02 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.26 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.45 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 132.89 (CH_{tri}), 138.89 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.29 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 409.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 387.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 359.2, 339.1, 198.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$, 387.2396; found 387.2388.



(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(5-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-147b).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (57 mg, 0.211 mmol) reacted with 3-phenylpropyne **38b** (27 mg, 0.232 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a slightly yellow oil (62 mg, 76%).

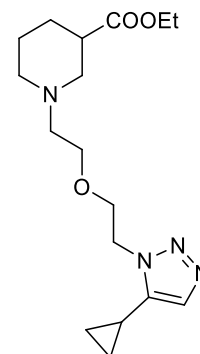


rac-147b

$R_f = 0.15$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3061, 3029, 2938, 2866, 2802, 1727, 1604, 1547, 1496, 1455, 1369, 1309, 1274, 1237, 1180, 1154, 1120, 1075, 1030, 974, 851, 750, 723, 696, 667 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.40 (qd, $J = 12.0/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.49–1.59 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.68 (dp, $J = 13.4/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.93 (dq, $J = 13.0/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.98 (td, $J = 11.1/2.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.17 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.48–2.56 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.71 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.95 (dbr, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.49 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.80 (t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (s, 2 H; CH₂C_{ar}CH_{tri}), 4.12 (qd, $J = 7.1/1.2 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.35 (t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.15 (dbr, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2 H; CH_{ar,ortho}), 7.25–7.29 (m, 1 H; CH_{ar,para}), 7.30–7.34 (m, 2 H; CH_{ar,meta}), 7.39 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.0 °C): $\delta = 14.34$ (CH₃), 24.68 (CH₂CH₂CH), 26.94 (CH₂CH₂CH), 29.34 (CH₂C_{ar}CH_{tri}), 41.94 (CHC=O), 48.09 (NNCH₂), 54.12 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.94 (NCH₂CH), 58.06 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.44 (CH₂CH₃), 69.28 (OCH₂CH₂NCH₂), 70.03 (NNCH₂CH₂), 127.21 (CH_{ar,para}), 128.66 (2 C; CH_{ar,ortho}), 128.98 (2 C; CH_{ar,meta}), 133.45 (CH_{tri}), 136.55 (C_{ar}CH₂C_{ar}CH_{tri}), 137.00 (C_{ar}CH_{tri}), 174.24 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 409.2 ([M+Na]⁺), 387.2 (100%, [M+H]⁺), 299.1, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₄O₃, 387.2396; found 387.2389. C₂₁H₃₀N₄O₃ (386.49): calcd C 65.26, H 7.82, N 14.50; found C 64.81, H 7.93, N 14.07.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(5-cyclopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-147c).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (81 mg, 0.300 mmol) reacted with cyclopropylacetylene **38c** (22 mg, 0.330 mmol, 1.1 eq) for 20 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (98 mg, 97%).



rac-147c

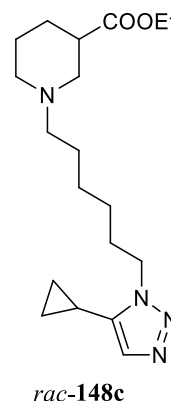
$R_f = 0.11$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3091, 2942, 2868, 2805, 1728, 1666, 1562, 1467, 1443, 1370, 1354, 1307, 1274, 1235, 1183, 1155, 1121, 1030, 975, 948, 884, 861, 821, 703 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.7 °C, TMS): $\delta = 0.67\text{--}0.73$ (m, 2 H; CH₂CHC_{ar}CH_{tri}), 1.00–1.07 (m, 2 H;

$\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.39 (qd, $J = 12.2/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.48–1.61 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.68 (dp, $J = 13.4/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.83–1.91 (m, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.90–2.02 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.15 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.46–2.59 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.72 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.96 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.53 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.25 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 18.7 °C): $\delta = 3.82$ ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 6.91 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 6.95 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 14.32 (CH_3), 24.62 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.88 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.73 (NNCH_2), 54.06 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.90 (NCH_2CH), 58.03 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.42 (CH_2CH_3), 69.24 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.84 (NNCH_2CH_2), 130.50 (CH_{tri}), 140.59 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.21 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 359.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 337.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 309.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$, 337.2240; found 337.2234.

(*RS*)-Ethyl 1-[6-(5-cyclopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)hexyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-148c).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**85** (104 mg, 0.496 mmol) reacted with cyclopropylacetylene **38c** (36 mg, 0.545 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Purification via FCC (Et_2O 100% \rightarrow $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 95:5) yielded a yellow oil (100 mg, 75%).

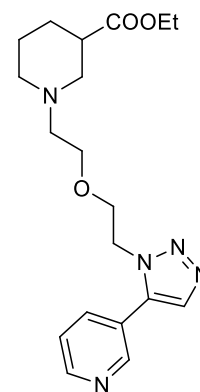
$R_f = 0.10$ (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3134, 3089, 2937, 2859, 2805, 2796, 1729, 1561, 1468, 1448, 1371, 1309, 1273, 1233, 1179, 1152, 1115, 1097, 1031, 976, 884, 860, 826, 754, 729, 703$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.1 °C, TMS): $\delta = 0.69$ –0.73 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.03–1.08 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.31–1.39 (m, 4 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.38–1.46 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.49 (p, $J = 7.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 1.52–1.61 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.67–1.75 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.90–1.97 (m, 4 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.10 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.32 (dd, $J = 9.2/6.1$, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.54 (tt, $J = 10.7/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.76 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.25 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 22.3 °C): $\delta = 3.97$ ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.08 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 14.35 (CH_3), 24.78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.70 (CH_2), 26.84 (CH_2), 27.21 (2 C; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; CH_2), 29.99 (NNCH_2CH_2), 42.07 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.92 (NNCH_2), 53.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.62 (NCH_2CH), 58.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.42 (CH_2CH_3), 130.61 (CH_{tri}), 139.30 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.42 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 371.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$),



349.2 (100%, $[M+H]^+$), 303.3, 240.2, 212.2. HRMS (ESI⁺): $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{33}N_4O_2$, 349.2604; found 349.2603.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(pyridin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147d).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (59 mg, 0.218 mmol) reacted with 3-ethynylpyridine **38d** (25 mg, 0.240 mmol, 1.1 eq) for 36 h. Purification via FCC (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7:2.5:0.5) yielded a slightly brown oil (55 mg, 68%).

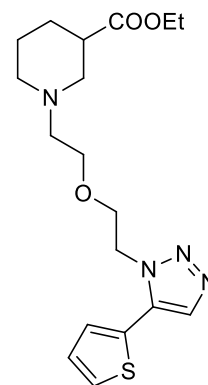


rac-147d

$R_f = 0.05$ (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3427$ (br), 3126, 2941, 2868, 2804, 1727, 1602, 1571, 1468, 1443, 1398, 1370, 1309, 1245, 1223, 1181, 1155, 1120, 1064, 1029, 964, 861, 811, 752, 713 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 17.1 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.38 (qd, $J = 11.8/4.0$ Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,ax}CH$), 1.44–1.56 (m, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.66 (dp, $J = 13.2/3.6$ Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.87–1.97 (m, 2 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 2.12 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.41–2.53 (m, 3 H; $OCH_2CH_2NCH_2$; $CHC=O$), 2.66 (dt, $J = 11.2/3.7$ Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.90 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; $OCH_2CH_2NCH_2$), 3.98 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; $NNCH_2CH_2$), 4.11 (qd, $J = 7.2/0.9$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; $NNCH_2$), 7.45 (ddd, $J = 7.9/4.9/0.9$ Hz, 1 H; $NCH_{ar}CH_{ar}$), 7.77 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.98 (ddd, $J = 7.9/2.3/1.7$ Hz, 1 H; $NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 8.72 (dd, $J = 4.9/1.7$ Hz, 1 H; $NCH_{ar}CH_{ar}$), 8.78 (dd, $J = 2.3/0.9$ Hz, 1 H; $NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 20.0 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.62 (CH_2CH_2CH), 26.88 (CH_2CH_2CH), 41.89 ($CHC=O$), 48.26 ($NNCH_2$), 54.01 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.85 (NCH_2CH), 57.90 ($OCH_2CH_2NCH_2$), 60.41 (CH_2CH_3), 69.24 ($OCH_2CH_2NCH_2$), 69.66 ($NNCH_2CH_2$), 123.61 ($NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 123.67 ($NCH_{ar}CH_{ar}$), 133.33 (CH_{tri}), 135.92 ($C_{ar}CH_{tri}$), 136.89 ($NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 149.91 ($NCH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 150.62 ($NCH_{ar}CH_{ar}$), 174.17 ($C=O$) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 396.2 ($[M+Na]^+$), 374.2 (100%, $[M+H]^+$), 228.2, 184.1. HRMS (ESI⁺): $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{28}N_5O_3$, 374.2192; found 374.2191.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(thiophen-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147e).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (58 mg, 0.215 mmol) reacted with 2-ethynylthiophene **38e** (26 mg, 0.236 mmol, 1.1 eq) for 14 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (76 mg, 93%).

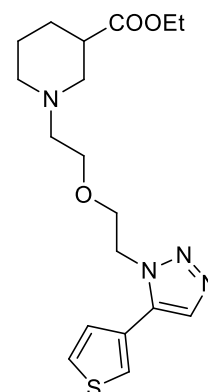


rac-147e

$R_f = 0.20$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3105, 2939, 2866, 2806, 1727, 1586, 1466, 1439, 1423, 1369, 1309, 1240, 1223, 1179, 1154, 1120, 1030, 936, 848, 699 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 18.0 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.38 (qd, $J = 11.9/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.1/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.86–1.98 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.13 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.44–2.55 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.68 (dbr, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.92 (dbr, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.51 (td, $J = 5.8/1.6 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.96 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (qd, $J = 7.1/0.7 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.58 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.17 (dd, $J = 5.1/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.40 (dd, $J = 3.7/1.2 \text{ Hz}$, 1 H; SC_{ar}CH_{ar}), 7.49 (dd, $J = 5.2/1.2 \text{ Hz}$, 1 H; SCH_{ar}), 7.74 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.2 °C): $\delta = 14.33$ (CH₃), 24.65 (CH₂CH₂CH), 26.92 (CH₂CH₂CH), 41.93 (CHC=O), 48.18 (NNCH₂), 54.03 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.89 (NCH₂CH), 57.96 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.41 (CH₂CH₃), 69.27 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.60 (NNCH₂CH₂), 126.88 (SC_{ar}), 128.11 (CH_{ar}), 128.14 (CH_{ar}), 129.14 (SC_{ar}CH_{ar}), 132.49 (C_{ar}CH_{tri}), 133.53 (CH_{tri}), 174.26 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 401.2 ([M+Na]⁺), 379.2 (100%, [M+H]⁺), 299.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₇N₄O₃S, 379.1804; found 379.1798. C₁₈H₂₆N₄O₃S (378.50): calcd C 57.12, H 6.92, N 14.80, S 8.47; found C 57.11, H 6.99, N 14.68, S 8.46.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(thiophen-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147f).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (80 mg, 0.296 mmol) reacted with 3-ethynylthiophene **38f** (35 mg, 0.326 mmol, 1.1 eq) for 18 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (93 mg, 83%).



rac-147f

$R_f = 0.20$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3102, 2940, 2868, 2803, 1726, 1586, 1466, 1442, 1368, 1308, 1241, 1224, 1180, 1154, 1121, 1058, 1030, 969, 860, 791 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.2 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.38 (qd, $J = 11.9/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.3/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.98 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.12 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.43–2.55 (m,

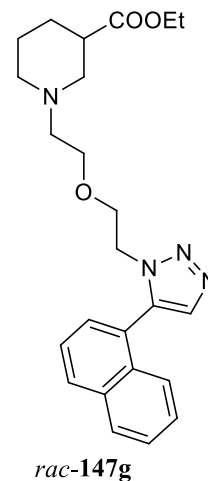
3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.68 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.51 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.99 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.30 (dd, $J = 5.0/1.3$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.47 (dd, $J = 5.0/2.9$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.71 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.77 (dd, $J = 3.0/1.3$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 24.0 °C): $\delta = 14.30$ (CH_3), 24.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.90 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.16 (NNCH_2), 53.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.81 (NCH_2CH), 57.95 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.37 (CH_2CH_3), 69.17 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.84 (NNCH_2CH_2), 125.93 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 126.89 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 126.91 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 128.13 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.67 (CH_{tri}), 134.40 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.18 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 401.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 379.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 337.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 379.1804; found 379.1804.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147g).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (92 mg, 0.340 mmol) reacted with 1-ethynylnaphthalene **38g** (57 mg, 0.375 mmol, 1.1 eq) for 30 h. Purification via FCC ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5) yielded a slightly red oil (131 mg, 91%).

$R_f = 0.22$ ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3127, 3056, 2941, 2867, 2803, 1728, 1596, 1546, 1507, 1466, 1443, 1421, 1393, 1370, 1354, 1309, 1272, 1243, 1219, 1180, 1155, 1123, 1031, 948, 864, 805, 779, 754, 656$ cm^{-1} .

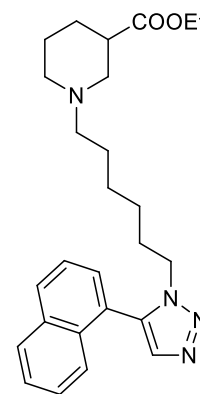
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.4 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (td, $J = 7.1/0.9$ Hz, 3 H; CH_3), 1.36 (qd, $J = 11.7/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.43–1.55 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.63 (dp, $J = 13.2/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.82–1.93 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.06 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.27–2.38 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.48 (tt, $J = 10.6/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.61 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.85 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.33 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.47–7.60 (m, 5 H; CH_{ar}), 7.80 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H; CH_{ar}), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H; CH_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 23.4 °C): $\delta = 14.26$ (CH_3), 24.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.79 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.89 (NNCH_2), 53.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.78 (NCH_2CH), 57.73 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.31 (CH_2CH_3), 68.86 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.19 (NNCH_2CH_2), 124.41 (C_{ar}), 124.86 (CH_{ar}), 125.18 (CH_{ar}), 126.62 (CH_{ar}), 127.29 (CH_{ar}), 128.61 (CH_{ar}), 129.05 (CH_{ar}), 130.27 (CH_{ar}), 132.13 (C_{ar}), 133.61 (C_{ar}), 134.43 (CH_{tri}),



136.45 ($C_{ar}CH_{tri}$), 174.13 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 445.2 ($[M+Na]^+$), 423.2 (100%, $[M+H]^+$), 395.2. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{31}N_4O_3$, 423.2396; found 423.2396.

(*RS*)-Ethyl 1-{6-[5-(naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]hexyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-148g).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**85** (104 mg, 0.496 mmol) reacted with 1-ethynylnaphthalene **38g** (83 mg, 0.545 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Purification via multiple FCC (Et_2O 100% \rightarrow $Et_2O/MeOH$ 95:5) yielded a pale yellow oil (161 mg, 75%).



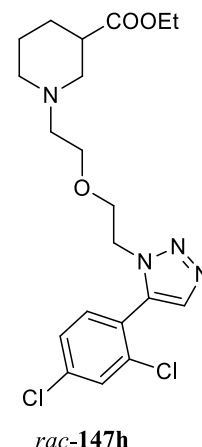
rac-148g

R_f = 0.15 (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3125, 3056, 2938, 2858, 2805, 2769, 1730, 1596, 1547, 1506, 1467, 1446, 1415, 1393, 1371, 1311, 1272, 1240, 1213, 1179, 1152, 1098, 1069, 1031, 986, 949, 914, 864, 833, 805, 779, 754, 708, 657 cm^{-1} .

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 21.8 °C, TMS): δ = 1.04–1.15 (m, 4 H; $NNCH_2CH_2CH_2CH_2$), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H; CH_3), 1.30 (p, J = 7.5 Hz, 2 H; $CH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2$), 1.40 (qd, J = 12.0/4.3 Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,ax}CH$), 1.48–1.57 (m, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.65–1.72 (m, 3 H; $NNCH_2CH_2$; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 2.03 (p, J = 7.3 Hz, 2 H; $NNCH_2CH_2$), 1.87 (td, J = 11.3/2.8 Hz, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$), 1.90–1.95 (m, 1 H; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 2.03 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.14–2.19 (m, 2 H; $CH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2$), 2.51 (tt, J = 10.8/3.7 Hz, 1 H; $CHC=O$), 2.68 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.90 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 4.12 (qd, J = 7.1/0.9 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.14 (t, J = 6.7 Hz, 2 H; $NNCH_2$), 7.43 (dd, J = 7.1/1.2 Hz, 1 H; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.46 (dbr, J = 8.3 Hz, 1 H; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.51 (td, J = 7.5/1.3 Hz, 1 H; $CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.55–7.59 (m, 2 H; $CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$; $CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.79 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.95 (dbr, J = 8.3 Hz, 1 H; $CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 8.01 (dbr, J = 8.3 Hz, 1 H; $CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 21.9 °C): δ = 14.36 (CH_3), 24.77 (CH_2CH_2CH), 26.34 ($NNCH_2CH_2CH_2$), 26.63 ($CH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2$), 26.91 ($NNCH_2CH_2CH_2CH_2$), 27.20 (CH_2CH_2CH), 30.08 ($NNCH_2CH_2$), 42.06 ($CHC=O$), 48.41 ($NNCH_2$), 53.90 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 55.58 (NCH_2CH), 58.81 ($CH_2CH_2CH_2CH_2NCH_2$), 60.41 (CH_2CH_3), 124.79 ($C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 124.82 ($CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 125.29 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 126.79 ($CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 127.45 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 128.70 (CH_{ar}), 128.75 (CH_{ar}), 130.39 ($CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 132.15 ($C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 133.72 ($C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 134.60 (CH_{tri}), 135.77 ($C_{ar}CH_{tri}$), 174.42 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 457.3 ($[M+Na]^+$), 435.3 (100%, $[M+H]^+$), 421.3, 240.2. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{26}H_{35}N_4O_2$, 435.2760; found 435.2761.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147h).

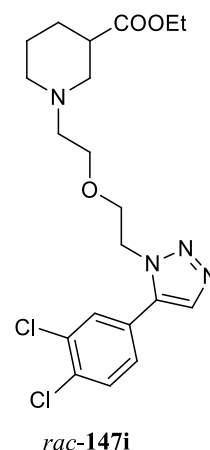
According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (82 mg, 0.303 mmol) reacted with 2,4-dichlorophenylacetylene **38h** (57 mg, 0.334 mmol, 1.1 eq) for 28 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (100 mg, 75%).



$R_f = 0.19$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3072, 2939, 2866, 2803, 1727, 1602, 1551, 1464, 1372, 1309, 1238, 1154, 1104, 1078, 1029, 964, 864, 826, 805, 785 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.7 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.39 (qd, $J = 11.9/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.67 (dp, $J = 13.3/3.5$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.98 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.11 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.43 (td, $J = 5.8/2.6$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.50 (tt, $J = 10.4/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.66 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.89 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.44 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.36 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.38 (dd, $J = 8.3/1.9$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H; ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 7.70 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.0 °C): $\delta = 14.34$ (CH₃), 24.64 (CH₂CH₂CH), 26.92 (CH₂CH₂CH), 41.92 (CHC=O), 48.32 (NNCH₂), 54.06 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.91 (NCH₂CH), 57.93 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.44 (CH₂CH₃), 69.08 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.39 (NNCH₂CH₂), 125.17 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 127.59 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.08 (ClC_{ar}CH_{ar}C_{ar}Cl), 133.45 (ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 134.13 (CH_{tri}), 134.69 (C_{ar}CH_{tri}), 135.18 (ClC_{ar}), 136.82 (ClC_{ar}), 174.17 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 465.1/463.1 ([M+Na]⁺), 443.1/441.1 (100%, [M+H]⁺), 423.2. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₇Cl₂N₄O₃, 441.1460; found 441.1463. C₂₀H₂₆Cl₂N₄O₃ (441.36): calcd C 54.43, H 5.94, N 12.69; found C 54.22, H 5.94, N 12.58.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(3,4-dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147i).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (47 mg, 0.174 mmol) reacted with 3,4-dichlorophenylacetylene **38i** (34 mg, 0.191 mmol, 1.1 eq) for 16 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (65 mg, 85%).



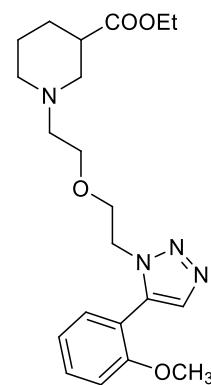
$R_f = 0.19$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3088, 2940, 2867, 2805, 1727, 1554, 1463, 1372, 1310, 1241, 1225, 1178, 1155, 1136, 1120, 1057, 1031, 967, 825, 802, 699, 667 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H; CH₃), 1.38 (qd, $J = 11.8/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH),

1.43–1.53 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.65 (dp, $J = 13.3/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87–1.97 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.11 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.43–2.53 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.66 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.90 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.98 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.42 (dd, $J = 8.3/2.0$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.70 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.0 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.92 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.25 (NNCH_2), 53.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.85 (NCH_2CH), 57.92 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.40 (CH_2CH_3), 69.30 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.76 (NNCH_2CH_2), 127.09 (C_{ar}), 128.70 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.02 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.39 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 133.11 (CH_{tri}), 133.33 (C_{ar}), 134.05 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 136.97 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.16 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 465.1/463.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 443.1/441.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 425.3. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 441.1460; found 441.1457. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ (441.36): calcd C 54.43, H 5.94, N 12.69; found C 54.12, H 6.04, N 12.38.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(2-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147j).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (62 mg, 0.229 mmol) reacted with 2-ethynylanisole **38j** (34 mg, 34 μL , 0.251 mmol, 1.1 eq) for 36 h. Purification via FCC ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (71 mg, 77%).

$R_f = 0.15$ ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 2941, 2866, 2804, 1727, 1608, 1581, 1554, 1468, 1465, 1453, 1440, 1370, 1282, 1250, 1180, 1155, 1120, 1049, 1025, 964, 860, 829, 794, 757, 702$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.2 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_2CH_3), 1.38 (qd, $J = 11.9/4.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.47–1.59 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dp, $J = 13.4/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88–1.97 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.11 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.39–2.48 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.52 (tt, $J = 10.7/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.69 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92 (dbr, $J = 11.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.44 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.81 (s, 3 H; OCH_3), 3.82 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.40 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.01 (dbr, $J = 8.4$ Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.05 (td, $J = 7.6/1.1$ Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.30 (dd, $J = 7.5/1.8$ Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.46 (ddd, $J = 8.3/7.5/1.8$ Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.64 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.0 °C): $\delta = 14.31$ (CH_2CH_3), 24.60 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.88 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.14 (NNCH_2), 54.00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.61 (OCH_3), 55.88 (NCH_2CH), 57.94 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.39



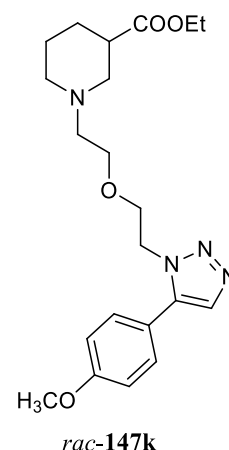
rac-147j

(CH₂CH₃), 68.92 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.28 (NNCH₂CH₂), 111.29 (OC_{ar}CH_{ar}), 116.09 (OC_{ar}C_{ar}), 120.97 (OC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.43 (OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.84 (OC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 133.87 (CH_{tri}), 135.28 (C_{ar}CH_{tri}), 156.89 (OC_{ar}), 174.22 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 425.2 ([M+Na]⁺), 403.2 (100%, [M+H]⁺), 329.2, 228.2, 184.1, 170.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₄O₄, 403.2345; found 403.2344. C₂₁H₃₀N₄O₄ (402.49): calcd C 62.67, H 7.51, N 13.92; found C 62.18, H 7.58, N 13.51.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(4-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147k).

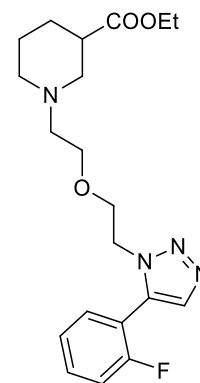
According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (270 mg, 1.000 mmol) reacted with 4-ethynylanisole **38k** (45 mg, 1.100 mmol, 1.1 eq) for 22 h. Purification via FCC (EtOAc + 5% Et₃N) and MPLC (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) yielded a colorless oil (377 mg, 94%).

*R*_F = 0.36 (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2866, 2837, 2803, 1727, 1615, 1576, 1560, 1497, 1465, 1444, 1370, 1354, 1306, 1288, 1252, 1180, 1155, 1121, 1033, 964, 837, 798 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21.8 °C, TMS): δ = 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH₂CH₃), 1.38 (qd, *J* = 12.0/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.47–1.56 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, *J* = 13.4/3.6 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.93 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.94 (td, *J* = 11.2/3.0 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.14 (t, *J* = 10.7 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.44–2.54 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.68 (dt, *J* = 11.3/4.0 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.92 (dbr, *J* = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.50 (td, *J* = 5.7/1.9 Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.87 (s, 3 H; OCH₃), 3.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (qd, *J* = 7.2/1.3 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H; NNCH₂), 6.99–7.02 (m, 2 H; OC_{ar}CH_{ar}), 7.43–7.46 (m, 2 H; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.64 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 22.2 °C): δ = 14.28 (CH₂CH₃), 24.61 (CH₂CH₂CH), 26.88 (CH₂CH₂CH), 41.90 (CHC=O), 47.76 (NNCH₂), 53.98 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.46 (OCH₃), 55.87 (NCH₂CH), 57.96 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.35 (CH₂CH₃), 69.22 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.59 (NNCH₂CH₂), 114.46 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}), 119.19 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 130.66 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.66 (CH_{tri}), 138.67 (C_{ar}CH_{tri}), 160.53 (OC_{ar}), 174.18 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 425.2 ([M+Na]⁺), 403.2 (100%, [M+H]⁺), 375.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₄O₄, 403.2345; found 403.2338.



(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(2-fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147I).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (61 mg, 0.226 mmol) reacted with 2-fluorophenylacetylene **38I** (31 mg, 29 μ L, 0.248 mmol, 1.1 eq) for 15 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a slightly red oil (72 mg, 82%).

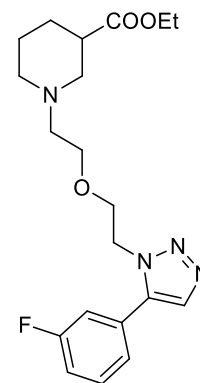


rac-147I

$R_f = 0.22$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3071, 2941, 2867, 2804, 1728, 1624, 1581, 1556, 1481, 1452, 1370, 1309, 1269, 1241, 1224, 1179, 1155, 1122, 1031, 965, 862, 818, 764, 701 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 18.0 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.38 (qd, $J = 12.0/4.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.57 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.2/3.6 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.95 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.10 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.37–2.46 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.50 (tt, $J = 10.7/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.66 (dbr, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.89 (dbr, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.45 (td, $J = 5.8/0.9 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.88 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.46 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.19–7.25 (m, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.28 (td, $J = 7.6/1.1 \text{ Hz}$, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.45–7.52 (m, 2 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.74 (sbr, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.2 °C): $\delta = 14.31$ (CH₃), 24.60 (CH₂CH₂CH), 26.90 (CH₂CH₂CH), 41.88 (CHC=O), 48.32 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$; NNCH₂), 53.98 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.85 (NCH₂CH), 57.90 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.39 (CH₂CH₃), 69.05 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.35 (NNCH₂CH₂), 115.28 (d, $J_{CF} = 15.0 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}), 116.35 (d, $J_{CF} = 21.5 \text{ Hz}$; FC_{ar}CH_{ar}), 124.74 (d, $J_{CF} = 3.7 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.81 (d, $J_{CF} = 8.2 \text{ Hz}$; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.82 (d, $J_{CF} = 2.1 \text{ Hz}$; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 132.72 (C_{ar}CH_{tri}), 134.18 (d, $J_{CF} = 1.5 \text{ Hz}$; CH_{tri}), 159.64 (d, $J_{CF} = 249.6 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 174.23 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 413.2 ([M+Na]⁺), 391.2 (100%, [M+H]⁺), 228.2; 184.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391.2145; found 391.2140.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(3-fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147m).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (60 mg, 0.222 mmol) reacted with 3-fluorophenylacetylene **38m** (30 mg, 29 μ L, 0.244 mmol, 1.1 eq) for 15 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a slightly red oil (85 mg, 98%).

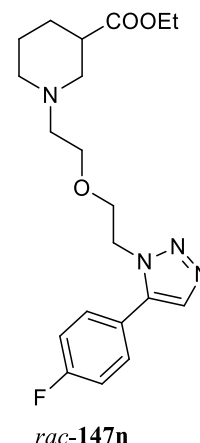


rac-147m

$R_f = 0.26$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3062, 2939, 2865, 2806, 1727, 1618, 1587, 1479, 1451, 1370, 1306, 1248, 1221, 1191, 1154, 1120, 1030, 969, 864, 792, 696 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.38 (qd, $J = 12.0/4.1$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.55 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.65 (dp, $J = 13.3/3.6$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.97 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.13 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.44–2.53 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.68 (dt, $J = 11.5/3.8$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.91 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.50 (td, $J = 5.7/1.1$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.98 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (qd, $J = 7.1/1.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.48 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.18 (ddd, $J = 8.4/2.6/1.0$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.32 (ddd, $J = 7.6/1.6/1.0$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.36 (ddd, $J = 9.4/2.6/1.5$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 7.46 (td, $J = 8.0/5.8$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.71 (sbr, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20 °C): $\delta = 14.29$ (CH₃), 24.60 (CH₂CH₂CH), 26.89 (CH₂CH₂CH), 41.89 (CHC=O), 48.11 (NNCH₂), 53.99 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.85 (NCH₂CH), 57.94 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.36 (CH₂CH₃), 69.29 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.67 (NNCH₂CH₂), 116.50 (d, $J_{CF} = 21.0$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 116.60 (d, $J_{CF} = 23.0$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 125.16 (d, $J_{CF} = 3.1$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 129.11 (d, $J_{CF} = 8.5$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 130.71 (d, $J_{CF} = 8.4$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.04 (CH_{tri}), 137.86 (d, $J_{CF} = 2.3$ Hz; C_{ar}CH_{tri}), 162.80 (d, $J_{CF} = 247.7$ Hz; FC_{ar}), 174.20 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 413.2 ([M+Na]⁺), 391.2 (100%, [M+H]⁺), 228.2; 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391.2145; found 391.2140.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[5-(4-fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147n).

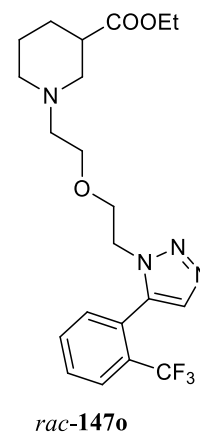
According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (60 mg, 0.222 mmol) reacted with 4-fluorophenylacetylene **38n** (29 mg, 0.244 mmol, 1.1 eq) for 12 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a slightly red oil (81 mg, 94%).



$R_f = 0.23$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3061, 2940, 2867, 2803, 1727, 1608, 1557, 1495, 1467, 1444, 1370, 1310, 1227, 1159, 1121, 1029, 964, 844, 815 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.4 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.38 (qd, $J = 11.9/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.45–1.57 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.2/3.5$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.99 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.12 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.42–2.54 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.67 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.92 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.50 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.97 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.19 (t_{br}, $J = 8.6$ Hz, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.51–7.57 (m, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.68 (s_{br}, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.5 °C): $\delta = 14.30$ (CH₃), 24.63 (CH₂CH₂CH), 26.89 (CH₂CH₂CH), 41.91 (CHC=O), 47.93 (d, $J = 2.6$ Hz; NNCH₂), 54.02 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.87 (NCH₂CH), 57.98 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.42 (CH₂CH₃), 69.25 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.65 (NNCH₂CH₂), 116.20 (d, $J_{CF} = 21.8$ Hz, 2 C; FC_{ar}CH_{ar}), 123.16 (d, $J_{CF} = 3.4$ Hz; C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 131.44 (d, $J_{CF} = 8.5$ Hz, 2 C; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.94 (CH_{tri}), 138.08 (C_{ar}CH_{tri}), 163.46 (d, $J_{CF} = 250.2$ Hz; FC_{ar}), 174.20 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 413.2 ([M+Na]⁺), 391.2 (100%, [M+H]⁺), 222.7. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391.2145; found 391.2139. C₂₀H₂₇FN₄O₃ (390.46): calcd C 61.52, H 6.97, N 14.35; found C 61.02, H 6.99, N 14.23.

(*RS*)-Ethyl 1-[2-(2-{5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-147o).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (60 mg, 0.222 mmol) reacted with 2-ethynyl- α,α,α -trifluorotoluene **38o** (43 mg, 35 μ L, 0.244 mmol, 1.1 eq) for 20 h. Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (81 mg, 83%).



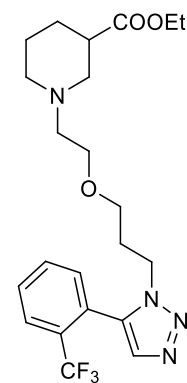
$R_f = 0.26$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 2941, 2868, 2804, 1727, 1610, 1580, 1467, 1448, 1370, 1315, 1269, 1242, 1175, 1126, 1073, 1033, 965, 772 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.6 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (td, $J = 7.1/1.3$ Hz, 3 H; CH₃), 1.39 (qd, $J = 12.0/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.47–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.67 (dp, $J = 13.4/3.4$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.88–1.99 (m, 2 H;

$\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.13 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.42–2.56 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.70 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.48 (td, $J = 5.9/1.2$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.12 (q_{br}, $J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.26 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.52 (d_{br}, $J = 7.3$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.61–7.68 (m, 2 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.69 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.83 (d_{br}, $J = 7.5$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 19.4 °C): $\delta = 14.31$ (CH_3), 24.61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.92 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.89 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.90 (NNCH_2), 54.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.91 (NCH_2CH), 57.94 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.43 (CH_2CH_3), 69.02 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.17 (NNCH_2CH_2), 123.38 (q, $J_{\text{CF}} = 273.8$ Hz; F_3C), 125.59 (q, $J_{\text{CF}} = 1.9$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 126.52 (q, $J_{\text{CF}} = 5.1$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.17 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.42 (q, $J_{\text{CF}} = 30.3$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}$), 131.88 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.38 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.32 (q, $J_{\text{CF}} = 1.6$ Hz; CH_{tri}), 134.75 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 174.21 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 463.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 441.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 395.2, 222.8. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 441.2114; found 441.2105. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (440.47): calcd C 57.26, H 6.18, N 12.72; found C 56.85, H 6.26, N 12.64.

(*RS*)-Ethyl**1-[2-(3-{5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}propoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-149o).**

According to **GP-5**, the azide *rac*-**86** (60 mg, 0.211 mmol) reacted with 2-ethynyl- α,α,α -trifluorotoluene **38o** (41 mg, 33 μL , 0.233 mmol, 1.1 eq) for 38 h. Purification via FCC ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (74 mg, 77%).

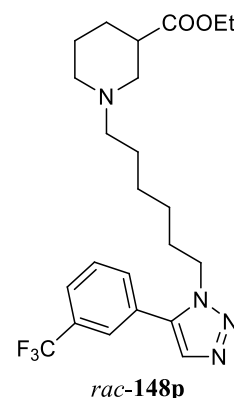
$R_f = 0.21$ ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 2941, 2867, 2805, 1728, 1611, 1581, 1482, 1467, 1448, 1421, 1370, 1315, 1268, 1240, 1175, 1155, 1111, 1073, 1034, 968, 862, 774, 700, 686, 644$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.6 °C, TMS): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.40 (qd, $J = 12.0/4.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.49–1.61 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.68 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90–2.02 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.07 (p, $J = 6.5$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.16 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.48 (td, $J = 5.9/2.3$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.54 (tt, $J = 10.8/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.75 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.97 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.37 (d_{br}, $J = 7.5$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.63–7.72 (m, 3 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; CH_{tri}), 7.85 (d_{br}, $J = 7.7$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 19.6 °C): $\delta = 14.29$ (CH_3), 24.61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.75 (NNCH_2CH_2), 41.86 ($\text{CHC}=\text{O}$), 45.48 (NNCH_2), 54.10 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.91 (NCH_2CH), 58.01 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.41 (CH_2CH_3), 67.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.56

*rac*-149o

(OCH₂CH₂N), 123.35 (q, $J_{\text{CF}} = 274.0$ Hz; F₃C), 125.84 (q, $J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz; F₃CC_{ar}C_{ar}), 126.80 (q, $J_{\text{CF}} = 5.2$ Hz; F₃CC_{ar}CH_{ar}), 130.20 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.37 (q, $J_{\text{CF}} = 30.3$ Hz; F₃CC_{ar}), 132.05 (F₃CC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.47 (F₃CC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 133.99 (C_{ar}CH_{tri}), 134.49 (q, $J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz; CH_{tri}), 174.25 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 477.2 ([M+Na]⁺), 455.2 (100%, [M+H]⁺), 441.2, 222.7. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₃₀F₃N₄O₃, 455.2270; found 455.2261. C₂₂H₂₉F₃N₄O₃ (454.49): calcd C 58.14, H 6.43, N 12.33; found C 58.14, H 6.51, N 12.06.

(*RS*)-Ethyl 1-(6-{5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}hexyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-148p).

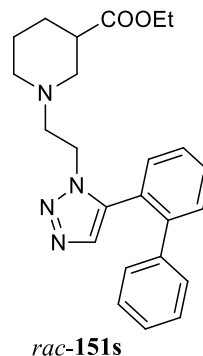
According to **GP-5**, the azide *rac*-**85** (84 mg, 0.297 mmol) reacted with 3-ethynyl- α,α,α -trifluorotoluene **38p** (57 mg, 0.327 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Purification via FCC and MPLC (Et₂O 100% → Et₂O/MeOH 95:5) gave a pale yellow oil (52 mg, 39%).



$R_f = 0.15$ (Et₂O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3060, 2938, 2860, 2806, 2770, 1729, 1619, 1593, 1553, 1468, 1439, 1407, 1371, 1339, 1303, 1272, 1239, 1169, 1129, 1096, 1073, 1033, 999, 970, 904, 860, 807, 749, 721, 703, 649$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.6 °C, TMS): $\delta = 1.21$ – 1.27 (m, 7 H; NNCH₂CH₂CH₂CH₂; CH₃), 1.36 – 1.45 (m, 3 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.49 – 1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.70 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.84 (p, $J = 7.3$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 1.88 – 1.96 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.07 (t, $J = 10.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.52 (s_{br}, 1 H; CHC=O), 2.72 (d_{br}, $J = 9.3$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.93 (d_{br}, $J = 10.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.58 (d_{br}, $J = 7.9$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.64 (s_{br}, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.74 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.75 (d_{br}, $J = 7.9$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 23.9 °C): $\delta = 14.35$ (CH₃), 24.77 (CH₂CH₂CH), 26.51 (NNCH₂CH₂CH₂), 26.74 (CH₂), 27.01 (CH₂), 27.18 (CH₂), 30.23 (NNCH₂CH₂), 42.08 (CHC=O), 48.53 (NNCH₂), 53.94 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.60 (NCH₂CH), 58.79 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 60.44 (CH₂CH₃), 123.70 (q, $J_{\text{CF}} = 272.9$ Hz; F₃C), 125.65 (q, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz; F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 126.37 (q, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.44 (F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 129.94 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.16 (F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 132.18 (q, $J_{\text{CF}} = 33.4$ Hz; F₃CC_{ar}), 133.53 (CH_{tri}), 136.39 (C_{ar}CH_{tri}), 174.34 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 475.2 ([M+Na]⁺), 453.2 (100%, [M+H]⁺), 439.2, 126.7. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₂F₃N₄O₂, 453.2477; found 453.2475.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[5-(1,1'-biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-151s).

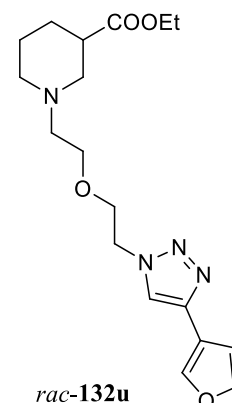
According to **GP-5**, the azide *rac*-80 (56 mg, 0.246 mmol) reacted with the acetylene derivative **97** (44 mg, 0.246 mmol, 1.0 eq) for 42 h. Purification via FCC (hexanes/EtOAc 1:1) yielded a yellow oil (20 mg, 20%).



$R_f = 0.21$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3059, 2940, 2852, 2808, 1728, 1470, 1436, 1371, 1306, 1238, 1211, 1178, 1155, 1098, 1029, 966, 876, 862, 830, 766, 743, 701 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.3 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.25–1.41 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50–1.60 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.79–1.89 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.99 (t, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.27 (t_{br}, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.41–2.56 (m, 3 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.66 (d_{br}, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.84 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH_2), 4.09 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2CH_3), 7.13–7.18 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.26–7.30 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.39 (d_{br}, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.46 (td, $J = 7.1/2.1 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.51–7.57 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.57 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.2 °C): $\delta = 14.34$ (CH_3), 24.41 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.63 (CHC=O), 45.37 (NNCH_2), 53.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.29 (NCH_2CH), 57.30 (NNCH_2CH_2), 60.42 (CH_2CH_3), 125.57 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.72 (CH_{ar}), 127.76 (CH_{ar}), 128.77 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 128.96 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.29 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.70 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.51 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 134.26 (CH_{tri}), 137.53 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 139.70 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 141.67 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 173.98 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 405 (40, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 222 (13), 184 (86), 170 (100), 110 (10). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$, 405.2291; found 405.2287.

(*RS*)-Ethyl 1-(2-{2-[4-(furan-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylate (*rac*-132u).

According to **GP-5**, the azide *rac*-84 (55 mg, 0.203 mmol) reacted with (furan-3-ylethynyl)trimethylsilane **152** (47 mg, 0.407 mmol, 2.0 eq) for 66 h. Additionally, for the *in situ* deprotection of the alkyne, 0.61 mL of a 1 M solution of TBAF (160 mg, 0.610 mmol, 3.0 eq.) in THF was added to the mixture. Purification by FCC (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7:2.5:0.5) yielded a slightly yellow oil (20 mg, 27%).

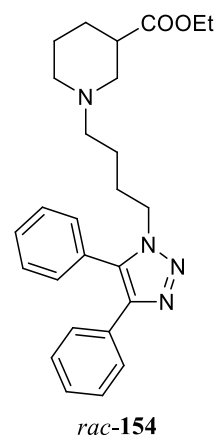


$R_f = 0.08$ (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 2926, 2856, 1727, 1448, 1368, 1308, 1224, 1155, 1120, 1066, 1045, 1026, 907, 873, 835, 816, 804, 791, 767 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 14.2 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3), 1.40

(qd, $J = 11.8/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.49–1.61 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.68 (dp, $J = 13.4/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.93 (dbr, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.02 (td, $J = 11.0/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.21 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.54 (tt, $J = 10.9/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.55–2.63 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.75 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.01 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.85 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.57 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 6.75 (sbr, 1 H; $\text{OCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.49 (sbr, 1 H; $\text{OCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.79 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.89 (sbr, 1 H; $\text{OCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 16.0 °C): $\delta = 14.33$ (CH_3), 24.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.81 (CHC=O), 50.47 (NNCH_2), 54.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.92 (NCH_2CH), 58.04 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.51 (CH_2CH_3), 69.11 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.51 (NNCH_2CH_2), 109.01 ($\text{OCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 116.88 ($\text{OCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 120.88 (CH_{tri}), 139.45 ($\text{OCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 140.71 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 143.59 ($\text{OCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 174.21 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 385.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 363.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 299.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$, 363.2032; found 363.2024.

(*RS*)-Ethyl 1-[4-(4,5-diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)butyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-154).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**82** (254 mg, 1.000 mmol) reacted with diphenylacetylene **153** (178 mg, 1.000 mmol, 1.0 eq) for 22 h. Purification by multiple FCC (EtOAc 100% and hexanes/EtOAc 3:1 + 10% Et_3N) yielded a slightly red oil (268 mg, 62%).

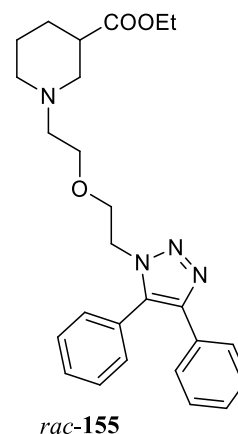


$R_f = 0.38$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3059, 2941, 1865, 2807, 2771, 1729, 1604, 1578, 1507, 1445, 1371, 1354, 1311, 1213, 1178, 1152, 1101, 1073, 1031, 1001, 981, 917, 861, 777, 757, 730, 697$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.3 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.36–1.48 (m, 3 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.48–1.56 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.68 (dp, $J = 13.3/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.81 (p, $J = 7.5$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 1.87–1.94 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.08 (t, $J = 10.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.50 (tt, $J = 10.5/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.66 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.87 (dbr, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.11 (qd, $J = 7.1/1.0$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.20–7.27 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.31–7.35 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.50–7.53 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.53–7.55 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.6 °C): $\delta = 14.23$ (CH_3), 23.70 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.95 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.05 (NNCH_2CH_2), 41.80 (CHC=O), 48.10 (NNCH_2), 53.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.33 (NCH_2CH), 57.74 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.33 (CH_2CH_3), 126.77 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 127.61

(CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 128.16 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CNCH₂), 128.42 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.40 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.69 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.96 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 131.04 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 133.63 (C_{ar}NCH₂), 144.21 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 174.11 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 433 (100, [M+H]⁺), 212 (30), 210 (8), 170 (35). HRMS (EI⁺): M⁺ calcd for C₂₆H₃₂N₄O₂, 432.2525; found 432.2522.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(4,5-diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-155).

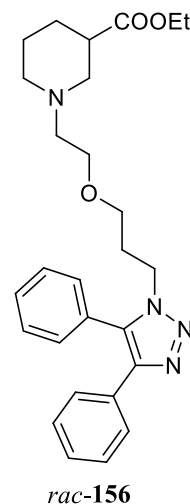
According to **GP-5**, the azide *rac*-84 (70.0 mg, 0.259 mmol) reacted with diphenylacetylene **153** (50.8 mg, 0.285 mmol, 1.1 eq) until TLC monitoring showed complete consumption of the azide (16 h). Purification via FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) gave the desired product as a colorless oil (114.0 mg, 98%).



$R_f = 0.29$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3058, 3030, 2941, 2867, 2803, 1728, 1605, 1578, 1508, 1479, 1466, 1444, 1359, 1311, 1273, 1246, 1223, 1179, 1155, 1122, 1073, 1030, 981, 947, 917, 862, 776, 755, 732, 698, 665$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.3 °C, TMS): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.37 (qd, $J = 11.9/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.45–1.57 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.64 (dp, $J = 13.3/3.6$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.86–1.98 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.14 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.44–2.55 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.69 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.93 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.89 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.35 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.22–7.29 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.39–7.44 (m, 2 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.48–7.51 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.52–7.56 (m, 2 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 21.3 °C): $\delta = 14.26$ (CH₃), 24.57 (CH₂CH₂CH), 26.85 (CH₂CH₂CH), 41.84 (CHC=O), 47.77 (NNCH₂), 53.98 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.87 (NCH₂CH), 57.94 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.32 (CH₂CH₃), 69.05 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.38 (NNCH₂CH₂), 126.87 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 127.64 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 127.90 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CNCH₂), 128.45 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.24 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.68 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.44 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 131.07 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 134.63 (C_{ar}NCH₂), 144.10 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 174.15 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 471.2 ([M+Na]⁺), 449.2 (100%, [M+H]⁺), 421.2, 184.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₃₃N₄O₃, 449.2553; found 449.2545.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[3-(4,5-diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-156).

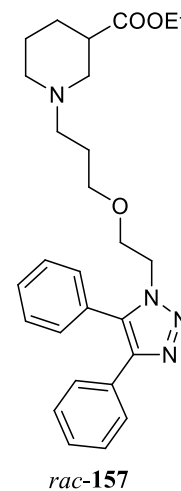
According to **GP-5**, the azide *rac*-86 (71 mg, 0.250 mmol) reacted with diphenylacetylene **153** (49 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq) for 32 h. Purification by FCC and MPLC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (110 mg, 95%).



$R_f = 0.21$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3058, 2939, 2865, 2804, 1728, 1604, 1508, 1479, 1445, 1355, 1311, 1273, 1223, 1177, 1154, 1116, 1074, 1029, 981, 916, 861, 776, 730, 697 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 20.0 °C): $\delta = 1.21$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.39 (qd, $J = 11.7/3.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.45–1.55 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.63–1.69 (m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87 (dq, $J = 12.7/3.8$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.99 (td, $J = 11.0/2.8$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.04 (p, $J = 6.5$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 2.15 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.43 (td, $J = 5.9/1.3$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.48 (tt, $J = 10.5/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.70 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.92 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.38 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.40 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.22–7.28 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.33–7.37 (m, 2 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.50–7.54 (m, 5 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂, 20.0 °C): $\delta = 14.57$ (CH₃), 25.17 (CH₂CH₂CH), 27.38 (CH₂CH₂CH), 30.74 (NNCH₂CH₂), 42.44 (CHC=O), 46.01 (NNCH₂), 54.60 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.46 (NCH₂CH), 58.53 (OCH₂CH₂N), 60.69 (CH₂CH₃), 67.87 (CH₂CH₂CH₂O), 69.14 (OCH₂CH₂N), 127.24 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 128.06 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 128.72 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 128.92 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.85 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.14 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.60 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 131.91 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 134.45 (C_{ar}NCH₂), 144.50 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 174.52 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 485.3 ([M+Na]⁺), 463.3 (100%, [M+H]⁺), 425.3. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₃₅N₄O₃, 463.2709; found 463.2704.

(*RS*)-Ethyl 1-{3-[2-(4,5-diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]propyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-157).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**87** (71 mg, 0.250 mmol) reacted with diphenylacetylene **153** (49 mg, 0.275 mmol, 1.1 eq) for 17 h. Purification by FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5) yielded a colorless oil (94 mg, 81%).



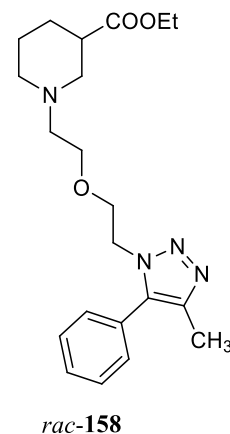
$R_f = 0.22$ (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3058, 3031, 2944, 2865, 2807, 2773, 1728, 1605, 1578, 1508, 1479, 1468, 1444, 1360, 1310, 1246, 1215, 1180, 1153, 1141, 1119, 1073, 1030, 1001, 981, 951, 918, 858, 776, 757, 732, 698, 667 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.2 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH₃), 1.41 (qd, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.47–1.56 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.64–1.71 (m, 3 H; OCH₂CH₂CH₂; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.95 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.09 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 2.51 (tt, $J = 10.5/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.67 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.91 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂CH₂), 3.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (qd, $J = 7.1/1.0$ Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.34 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.23–7.28 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 7.39–7.42 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 7.47–7.52 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 7.53–7.56 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 22.4 °C): $\delta = 14.32$ (CH₃), 24.66 (CH₂CH₂CH), 27.05 (2 C; CH₂CH₂CH; OCH₂CH₂CH₂), 41.96 (CHC=O), 47.88 (NNCH₂), 53.94 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.52 (NCH₂), 55.53 (NCH₂), 60.37 (CH₂CH₃), 69.23 (NNCH₂CH₂), 69.76 (OCH₂CH₂CH₂), 126.95 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 127.69 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 128.01 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 128.49 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 129.27 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 129.70 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 130.49 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 131.14 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 134.71 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 144.14 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}NCH₂), 174.29 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 485.3 ([M+Na]⁺), 463.3 (100%, [M+H]⁺), 126.7. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₃₅N₄O₃, 463.2709; found 463.2701.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(4-methyl-5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-158).

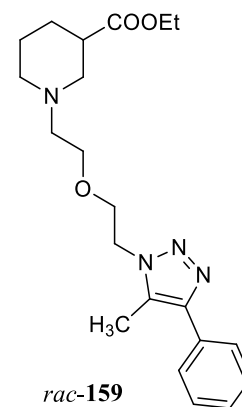
(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(5-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-159).

According to **GP-5**, the azide *rac*-**84** (84.1 mg, 0.311 mmol) reacted with 1-phenylpropyne **160** (41.5 mg, 0.342 mmol, 1.1 eq) until TLC monitoring showed complete consumption of the azide (14 h). Two isomers were formed that could be separated by FCC (EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH 7:2.5:0.5 or EtOAc + 5% Et₃N). The total yield of the cycloaddition reaction was 64%.

rac-158: colorless oil (35.0 mg, 29%). $R_f = 0.41$ (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3060, 2935, 2867, 1727, 1495, 1438, 1385, 1369, 1309, 1273, 1218, 1154, 1120, 1030, 821, 801, 784, 699 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.6 °C, TMS): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₂CH₃), 1.38 (qd, $J = 11.8/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.58 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.3/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.99 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.13 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.31 (s, 3 H; C_{ar}CH₃), 2.42–2.56 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.69 (dt, $J = 11.0/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.93 (dd, $J = 11.2/3.4 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.47 (td, $J = 5.8/1.0 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.88 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (qd, $J = 7.1/0.8 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.37 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.40 (dd, $J = 7.9/1.7 \text{ Hz}$, 2 H; CH_{ar,ortho}), 7.46–7.53 (m, 3 H; CH_{ar,meta}; CH_{ar,para}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.2 °C): $\delta = 10.79$ (C_{ar}CH₃), 14.32 (CH₂CH₃), 24.65 (CH₂CH₂CH), 26.93 (CH₂CH₂CH), 41.92 (CHC=O), 48.01 (NNCH₂), 54.01 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.91 (NCH₂CH), 57.98 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.41 (CH₂CH₃), 69.12 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.55 (NNCH₂CH₂), 127.63 (C_{ar}CH_{ar}), 129.03 (2 C; CH_{ar,meta}), 129.22 (CH_{ar,para}), 129.90 (2 C; CH_{ar,ortho}), 135.27 (C_{ar}C_{ar}CH₃), 141.10 (C_{ar}CH₃), 174.26 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 409.2 ([M+Na]⁺), 387.2 (100%, [M+H]⁺), 373.2, 184.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁N₄O₃, 387.2396; found 387.2390.



rac-159: colorless oil (41.5 mg, 35%). $R_f = 0.30$ (EtOAc/Et₃N 19:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3059, 2939, 2865, 2803, 1727, 1608, 1581, 1498, 1466, 1445, 1369, 1311, 1244, 1224, 1177, 1154, 1120, 1072, 1030, 972, 914, 862, 772, 715, 698 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.6 °C, TMS): $\delta = 1.23$ (td, $J = 7.1/0.9 \text{ Hz}$, 3 H; CH₂CH₃), 1.38 (qd, $J = 11.9/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.45–1.57 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.65 (dp, $J = 13.3/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.89 (dq, $J = 12.8/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.97 (qt, $J = 11.0/2.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.16 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.50 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3 H; C_{ar}CH₃), 2.46–2.56 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.70 (dt, $J = 11.3/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.95 (dd, $J = 11.3/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.54 (tt, $J = 5.8/1.1 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.90 (td, $J = 5.4/1.0 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.10 (qt, $J = 7.1/0.8 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.48 (td, $J = 5.4/1.0 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.32–7.37 (m, 1 H; CH_{ar,para}), 7.43–7.48 (m, 2 H; CH_{ar,meta}), 7.68–7.72 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 19.4 °C): $\delta = 9.42$ (C_{ar}CH₃), 14.31 (CH₂CH₃), 24.62 (CH₂CH₂CH), 26.87 (CH₂CH₂CH), 41.87 (CHC=O), 48.10 (NNCH₂), 54.07 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.93 (NCH₂CH), 58.06 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.39 (CH₂CH₃), 69.35 (OCH₂CH₂NCH₂), 70.13 (NNCH₂CH₂), 127.27 (2 C; CH_{ar,ortho}), 127.61 (CH_{ar,para}), 128.73 (2 C;



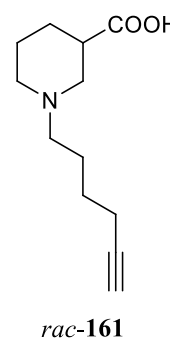
$\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 131.89 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 144.35 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 174.21 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 409.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 387.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 359.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$, 387.2396; found 387.2390.

6.3.4 Versuche zu Kapitel 4.3

(*RS*)-1-(Hex-5-yn-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-161).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The ethyl ester *rac*-45 (70 mg, 0.295 mmol) was mixed with NaOH (2 M, 369 μL , 0.738 mmol, 2.5 eq) and stirred o.n. (24 h). Subsequent work-up yielded a slightly yellow resin (50 mg, 81%).

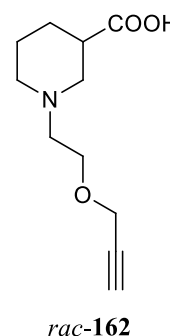
R_f = 0.40 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3283 (br), 2950, 2869, 2659, 2549, 2114, 1719, 1578, 1451, 1399, 1298, 1273, 1207, 1144, 1123, 1082, 1023, 955, 924, 794, 749 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 21.4 $^\circ\text{C}$): δ = 1.36–1.44 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.45 (p, J = 7.4 Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 1.49–1.60 (m, 3 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.68 (dp, J = 13.4/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.81 (dbr, J = 12.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.19 (td, J = 7.0/2.6 Hz, 3 H; CH_2CCH ; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.26–2.36 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.42–2.51 (m, 3 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.73–2.78 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.78 (t, J = 2.6 Hz, 1 H; CH_2CCH), 2.93 (dbr, J = 9.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , 19.4 $^\circ\text{C}$): δ = 19.26 (CH_2CCH), 25.17 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.42 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 27.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$), 27.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 42.26 ($\text{CHC}=\text{O}$), 54.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.41 (NCH_2CH), 58.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 73.11 (CH_2CCH), 86.16 (CH_2CCH), 176.57 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 210 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 192 (7), 142 (35). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 209.1416; found 209.1396.



(*RS*)-1-[2-(Prop-2-ynyloxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-162).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The ethyl ester *rac*-50 (67 mg, 0.280 mmol) was mixed with NaOH (2 M, 350 μL , 0.700 mmol, 2.5 eq) and stirred o.n. (24 h). Subsequent work-up yielded a colorless resin (48 mg, 81%).

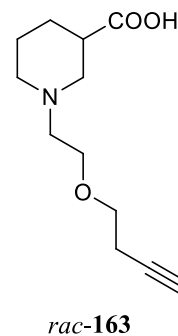
R_f = 0.40 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3431 (br), 3273, 2945, 1852, 2645, 2567, 2117, 1720, 1458, 1398, 1383, 1360, 1304, 1280, 1268, 1247, 1219, 1192, 1145, 1129, 1110, 1048, 1023, 999, 952, 932, 891, 849, 815, 772, 726, 703, 665 cm^{-1} . ^1H NMR



(500 MHz, DMSO-d₆, 21.4 °C): δ = 1.33 (qd, J = 11.3/3.7 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.39–1.51 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.62 (dp, J = 12.9/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.78 (dq, J = 12.7/3.9 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.06 (t_{br}, J = 10.7 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.18 (t, J = 10.0 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.39 (tt, J = 9.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.50–2.54 (m, 2 H; OCH₂CH₂), 2.69 (d_{br}, J = 11.3 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.88 (d_{br}, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.44 (t, J = 2.4 Hz, 1 H; CH₂CCH), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 2 H; CH₂CCH) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 18.9 °C): δ = 25.74 (CH₂CH₂CH), 28.24 (CH₂CH₂CH), 42.84 (CHC=O), 55.15 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.40 (NCH₂CH), 58.91 (OCH₂CH₂), 59.19 (CH₂CCH), 68.58 (OCH₂CH₂), 78.90 (CH₂CCH), 82.16 (CH₂CCH), 176.92 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 212 (100, [M+H]⁺), 194 (5), 156 (11), 142 (13). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₁₁H₁₇NO₃, 211.1208; found 211.1211.

(*RS*)-1-[2-(But-3-ynoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-163).

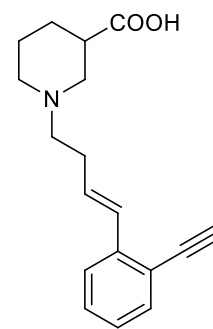
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The ethyl ester *rac*-**58** (73 mg, 0.288 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 350 μ L, 0.720 mmol, 2.5 eq) was added. Stirring o.n. (18 h) and subsequent work-up yielded a slightly red resin (64 mg, 99%).



R_f = 0.27 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3427 (br), 3201, 2993, 2952, 2939, 2914, 2887, 2870, 2109, 1621, 1433, 1390, 1360, 1333, 1302, 1252, 1223, 1161, 1119, 1051, 1030, 931, 908, 893, 868, 814, 783, 768, 729, 658 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 100.0 °C): δ = 1.30 (qd, J = 11.8/3.7 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.44 (qt, J = 11.9/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.62 (dp, J = 12.8/3.6 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.83 (d_{br}, J = 12.8 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.01 (td, J = 11.0/2.3 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.11 (t, J = 10.6 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.25 (t_{br}, J = 10.3 Hz, 1 H; CHC=O), 2.41 (td, J = 6.8/2.6 Hz, 2 H; CH₂CCH), 2.47–2.53 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.59 (t, J = 2.6 Hz, 1 H; CH₂CCH), 2.73 (d_{br}, J = 11.0 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.92 (d_{br}, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.54 (t, J = 6.8 Hz, 2 H; CH₂CH₂CCH), 3.56 (t, J = 6.1 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 100.0 °C): δ = 20.58 (CH₂CCH), 25.91 (CH₂CH₂CH), 28.67 (CH₂CH₂CH), 44.49 (CHC=O), 55.12 (CH₂CH₂CH₂CH), 58.14 (NCH₂CH), 58.98 (OCH₂CH₂N), 68.54 (OCH₂CH₂N), 69.88 (CH₂CH₂CCH), 72.49 (CH₂CCH), 83.19 (CH₂CCH), 182.18 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 226 (100, [M+H]⁺), 156 (11), 142 (15). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₁₂H₁₉NO₃, 225.1365; found 225.1342.

(*RS*)-1-[(*E*)-4-(2-Ethynylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-164).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**69** (32 mg, 0.103 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 154 μ L, 0.308 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (14 h) and subsequent work-up yielded *rac*-**164** as a brownish resin (25 mg, 86%).

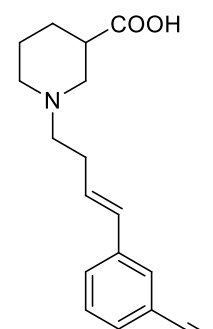
*rac*-**164**

R_f = 0.39 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3408 (br), 3285, 3058, 3005, 2950, 2926, 2856, 1715, 1588, 1474, 1444, 1392, 1363, 1221, 1160, 1091, 969, 757 cm^{-1} .

^1H NMR (as Na-salt) (400 MHz, CD_2Cl_2 , 18.0 $^\circ\text{C}$): δ = 1.62 (tt, J = 13.2/4.9 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.70 (dbr, J = 14.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.83 (qt, J = 13.3/4.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.97 (dbr, J = 13.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.26 (tbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.40 (dbr, J = 11.0 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.54 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; CHCHCH_2), 2.65–2.70 (m, 1 H; CHC=O), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 3.11 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.17 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.38 (s, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 6.27 (dt, J = 15.8/7.0 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.97 (d, J = 15.8 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$) ppm. ^{13}C NMR (as Na-salt) (101 MHz, CD_2Cl_2 , 19.7 $^\circ\text{C}$): δ = 22.38 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.98 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.29 (CHCHCH_2), 40.71 (CHC=O), 53.27 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.71 (NCH_2CH), 57.42 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 82.22 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 82.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 120.72 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 125.29 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 127.55 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 129.61 (CH or CH_{ar}), 129.66 (CH or CH_{ar}), 130.39 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 133.56 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 139.78 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 176.60 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 305.9 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 284.4 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 242.3, 239.1, 142.1. HRMS (EI+, 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 283.1572; found 283.1541.

(*RS*)-1-[(*E*)-4-(3-Ethynylphenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-165).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**70** (30.4 mg, 0.098 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 147 μ L, 0.293 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (14 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate of *rac*-**165** (27.4 mg, 99%).

*rac*-**165**

R_f = 0.49 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 (br), 3286, 3203, 3022, 2945, 2863, 2614, 2526 (br), 2101, 1710, 1594, 1474, 1450, 1395, 1306, 1277, 1186, 1146, 1073, 966, 899, 791, 688 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 2:1), 22.3 $^\circ\text{C}$): δ = 1.40 (qd, J = 12.8/4.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.65 (qt, J = 13.0/4.0 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.77 (dp, J = 13.4/3.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.98–2.07 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.10 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.44 (tt, J =

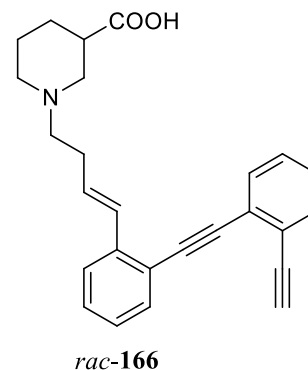
11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.47–2.52 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.53–2.58 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.98 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.22 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.05 (s, 1 H; C_{ar}CCH), 6.32 (dt, $J = 15.8/6.7$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.29–7.33 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.42 (dt, $J = 6.5/2.1$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.48 (s_{br}, 1 H; C_{ar}CH_{ar}C_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 2:1), 22.3 °C): $\delta = 25.84$ (NCH₂CH₂CH₂), 29.38 (NCH₂CH₂CH₂), 31.04 (CHCHCH₂), 46.23 (CHC=O), 54.83 (NCH₂CH₂CH₂), 57.94 (NCH₂CH), 59.53 (CHCHCH₂CH₂), 123.86 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 127.42 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 129.69 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 130.27 (C_{ar}CHCH), 130.49 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 131.43 (CH or CH_{ar}), 131.45 (CH or CH_{ar}), 139.31 (C_{ar}CHCH), 182.75 (C=O) ppm. Alkyne-C could not be detected due to relatively quick H/D-exchange under measurement conditions. MS (CI⁺) m/z (%): 284.4 (100, [M+H]⁺), 266.4 (5), 238.0 (11), 155.3 (6), 141.9 (7), 130.2 (14). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₂NO₂, 284.1651; found 284.1644.

(*RS*)-1-((*E*)-4-{2-[(2-Ethynylphenyl)ethynyl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-166).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The precursor *rac*-71 (38 mg, 0.079 mmol) was dissolved in 1.3 mL EtOH and NaOH (2 M, 118 μ L, 0.236 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded *rac*-166 as a slightly brown solid (29 mg, 97%).

$R_f = 0.52$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3284, 3199, 3060, 2950, 2861, 2213, 2097, 1701, 1594, 1485, 1471, 1439, 1388, 1226, 1279, 1216, 1150, 1079, 968, 909, 872, 799, 755$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, MeOD, 18.8 °C):^a

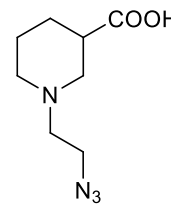
$\delta = 1.82$ (s_{br}, 1 H), 1.95 (s_{br}, 2 H), 2.73 (s_{br}, 1 H), 2.76–2.86 (m, 2 H; CHCHCH₂), 3.17–3.33 (m, 3 H; CHCHCH₂CH₂), 4.03 (s, 1 H; C_{ar}CCH), 6.38 (dt, $J = 15.9/7.0$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 7.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.37–7.42 (m, 2 H; CH_{ar}), 7.44 (td, $J = 7.8/1.5$ Hz, 1 H; CH_{ar}), 7.54–7.63 (m, 3 H; CH_{ar}), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}CH) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂, 19.7 °C):^a $\delta = 29.17$ (CHCHCH₂), 54.27 (NCH₂CH₂CH₂), 55.83 (NCH₂CH), 57.44 (CHCHCH₂CH₂), 83.36 (C_{ar}CCH), 83.53 (C_{ar}CCH), 92.55 (CCC_{ar}C_{ar}CH), 93.33 (CCC_{ar}C_{ar}CH), 122.68 (C_{ar}C_{ar}CH), 125.81 (C_{ar}CCH), 126.13 (CH_{ar}C_{ar}CH), 127.27 (C_{ar}C_{ar}CCH), 127.49 (C_{ar}CHCH), 128.58 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 129.46 (CH_{ar}), 129.88 (CH_{ar}), 130.09 (CH_{ar}), 132.82 (C_{ar}CHCH), 132.96 (CH_{ar}), 133.71 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH), 133.85 (CH_{ar}C_{ar}CCH), 139.62 (C_{ar}CHCH) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 406.3 ([M+Na]⁺), 384.6 (100, [M+H]⁺), 284.4, 102.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₂₆NO₂, 384.1964; found 384.1956.



^a Measured as zwitter ion (*neutral form*): resolution of nipecotic acid moiety not good (see 4.3.3).

(*RS*)-1-(2-Azidoethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-167).

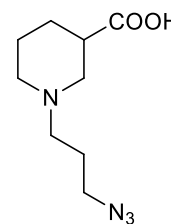
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**80** (70 mg, 0.309 mmol) was dissolved in 2.0 mL EtOH and NaOH (12 M, 77 μ L, 0.928 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (62 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow resin (12 mg, 20%).

*rac*-167

R_f = 0.45 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3407 (br), 3019, 2953, 2929, 2856, 2105, 1711, 1600, 1519, 1443, 1418, 1363, 1215, 1160, 1091, 1036, 928, 876, 749, 756, 668 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, NaOD (1 M in D_2O), 16.0 $^\circ\text{C}$, MeOH): δ = 1.35 (qd, J = 12.8/4.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.59 (qt, J = 13.1/3.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.79 (dp, J = 13.7/3.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.99 (dbr, J = 12.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.07 (td, J = 12.1/2.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.11 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.42 (tt, J = 11.8/3.6 Hz, 1 H; CH), 2.67 (t, J = 6.4 Hz, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.97 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.10 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2 H; N_3CH_2) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, NaOD (1 M in D_2O), 17.9 $^\circ\text{C}$, MeOH): δ = 24.95 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.67 (CH), 48.71 (N_3CH_2), 54.01 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.91 (NCH_2CH), 57.08 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 184.26 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 199 (79, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 156 (17), 142 (100), 130 (15), 127 (17). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$, 199.1195; found 199.1191.

(*RS*)-1-(3-Azidopropyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-168).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**81** (124 mg, 0.516 mmol) was dissolved in 2.0 mL EtOH and NaOH (12 M, 129 μ L, 1.548 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (11 h) and subsequent work-up yielded a colorless resin (81 mg, 74%).

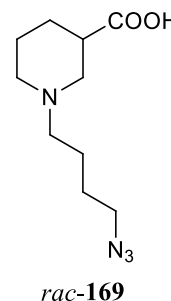
*rac*-168

R_f = 0.37 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3386 (br), 2939, 2503, 2099, 1711, 1590, 1451, 1383, 1280, 1151, 1069, 918, 797 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.6 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.29 (qd, J = 12.7/3.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50 (qt, J = 13.1/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.73 (dp, J = 13.7/3.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.76–1.84 (m, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.89–1.99 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.00 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.35 (tt, J = 12.0/3.7 Hz, 1 H; CH), 2.41–2.47 (m, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.89 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.04 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.35 (t, J = 6.7 Hz, 2 H; N_3CH_2) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.1 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.60 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.47 (CH), 50.17 (N_3CH_2), 53.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.86

(N₃CH₂CH₂CH₂), 56.37 (NCH₂CH), 184.08 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) *m/z*: 235.1 ([M+Na]⁺), 213.1 (100%, [M+H]⁺), 142.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₇N₄O₂, 213.1352; found 213.1346.

(*RS*)-1-(4-Azidobutyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-169).

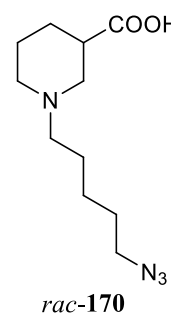
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**82** (100 mg, 0.393 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 590 μL, 1.18 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (19 h) and subsequent work-up yielded a yellow resin (75 mg, 84%).



R_f = 0.15 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3439 (br), 2941, 2861, 2093, 1717, 1595, 1460, 1382, 1308, 1269, 1152, 1066, 1030, 965, 891, 768, 707 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, NaOD (1 M in D₂O), 21.6 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.28 (qd, *J* = 12.8/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.50 (qt, *J* = 13.1/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.56–1.61 (m, 4 H; N₃CH₂CH₂CH₂), 1.72 (dp, *J* = 13.6/3.0 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.89–1.95 (m, 2 H; CH₂CH_{2,eq}CH; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.97 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.34 (tt, *J* = 12.0/3.7 Hz, 1 H; CH), 2.36–2.40 (m, 2 H; N₃CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.89 (dbr, *J* = 11.2 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.04 (dbr, *J* = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.35 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H; N₃CH₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, NaOD (1 M in D₂O), 20.3 °C, MeOH): δ = 23.82 (N₃CH₂CH₂CH₂), 25.06 (CH₂CH₂CH), 27.36 (N₃CH₂CH₂), 28.81 (CH₂CH₂CH), 45.80 (CH), 52.02 (N₃CH₂), 53.86 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.83 (NCH₂CH), 58.58 (N₃CH₂CH₂CH₂CH₂), 184.28 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) *m/z* (%): 227 (100%, [M+H]⁺), 199 (17), 184 (13), 142 (19). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₉N₄O₂, 227.1508; found 227.1501.

(*RS*)-1-(5-Azidopentyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-170).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**83** (53 mg, 0.197 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 296 μL, 0.592 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 8 h and subsequent work-up yielded a yellow resin (47 mg, 99%).

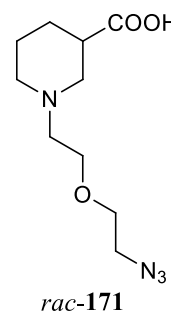


R_f = 0.36 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3385 (br), 2947, 2869, 2664, 2541, 2098, 1721, 1581, 1453, 1400, 1352, 1272, 1250, 1216, 1146, 1094, 1059, 1033, 954, 753, 663 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D₂O) (v/v = 6:1), 0.0 °C): δ = 1.36 (qd, *J* = 12.8/4.1 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.37–1.44 (m, 2 H; N₃CH₂CH₂CH₂), 1.56–1.69 (m, 5 H; CH_{2,ax}CH₂CH; N₃CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.71–1.77 (m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.94 (td, *J* = 11.9/2.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.97–2.02 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.02 (t, *J* = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.35–2.43 (m, 3 H; CH; NCH₂CH₂CH₂CH₂), 2.93 (dbr, *J* = 11.3 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.13

(d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H; N₃CH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D₂O) (v/v = 6:1), 0.0 °C): $\delta = 25.62$ (CH₂CH₂CH), 25.76 (N₃CH₂CH₂CH₂), 26.64 (N₃CH₂CH₂CH₂CH₂), 29.24 (CH₂CH₂CH), 29.53 (N₃CH₂CH₂), 46.13 (CH), 52.27 (N₃CH₂), 54.61 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.81 (NCH₂CH), 59.83 (NCH₂CH₂CH₂CH₂), 183.17 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 263.1 ([M+Na]⁺), 241.2 (100%, [M+H]⁺), 168.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₂₁N₄O₂, 241.1665; found 241.1663.

(*RS*)-1-[2-(2-Azidoethoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-171).

The hydrolysis was performed as described in **GP-6**. To the corresponding ethyl ester *rac*-**84** (95 mg, 0.351 mmol), NaOH (2 M, 440 μ L, 0.879 mmol, 2.5 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (27 mg, 32%).

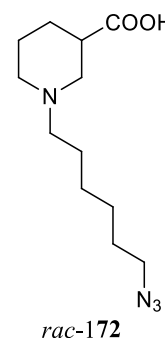


$R_f = 0.35$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3416$ (br), 2937, 2868, 2525, 2108, 1713, 1590, 1469, 1449, 1387, 1303, 1269, 1122, 1032, 954, 927, 871, 848, 814, 766 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, NaOD (1 M in D₂O), 18.8 °C, MeOH): $\delta = 1.35$ (qd, $J = 12.9/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.58 (qt, $J = 13.2/3.9$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.78 (dp, $J = 13.7/3.1$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.98 (d_{br}, $J = 13.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.09 (td, $J = 11.9/2.6$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.14 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.41 (tt, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; CH), 2.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.97 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.11 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H; N₃CH₂), 3.74 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, NaOD (1 M in D₂O), 19.7 °C, MeOH): $\delta = 25.05$ (CH₂CH₂CH), 28.63 (CH₂CH₂CH), 45.80 (CH), 51.26 (N₃CH₂), 54.30 (NCH₂CH₂CH₂), 57.30 (NCH₂CH), 57.74 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.87 (OCH₂CH₂NCH₂), 70.01 (N₃CH₂CH₂), 184.08 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 243 (100, [M+H]⁺), 217 (5), 156 (10), 142 (16). HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₉N₄O₃, 243.1457; found 243.1453.

(*RS*)-1-(6-Azidohexyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-172).

The hydrolysis was performed as described in **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**85** (98.6 mg, 0.349 mmol) was dissolved in 1 mL MeOH and NaOH (2 M, 502 μ L, 1.047 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 18 h and subsequent work-up yielded a slightly white lyophilisate (51 mg, 57%).

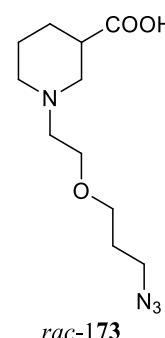


$R_f = 0.30$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3415$ (br), 2940, 2862, 2504, 2096, 1712, 1593, 1452, 1387, 1276, 1148, 1061, 1032, 966, 929, 913, 767 cm⁻¹. ¹H NMR (400

MHz, NaOD (1 M in D₂O), 16.4 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.21–1.34 (m, 3 H; N₃CH₂CH₂CH₂CH₂; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.34–1.43 (m, 2 H; N₃CH₂CH₂CH₂), 1.44–1.55 (m, 3 H; N₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.60 (p, J = 7.1 Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 1.71 (d_{br}, J = 13.6 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.86–1.99 (m, 3 H; NCH_{2,ax}CH; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.28–2.40 (m, 3 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂; CH), 2.89 (d_{br}, J = 11.1 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.03 (d_{br}, J = 11.1 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.31 (t, J = 6.9 Hz, 2 H; N₃CH₂) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, NaOD (1 M in D₂O), 18.4 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.70 (CH₂CH₂CH), 25.95 (N₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 26.51 (N₃CH₂CH₂CH₂), 27.18 (N₃CH₂CH₂CH₂CH₂), 28.55, 28.46, 45.45 (CH), 51.79 (N₃CH₂), 53.50 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.52 (NCH₂CH), 58.76 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 184.09 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 277.2 ([M+Na]⁺), 255.2 (100%, [M+H]⁺), 210.1, 142.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₂₃N₄O₂, 255.1821; found 255.1819.

(*RS*)-1-[2-(3-Azidopropoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-173).

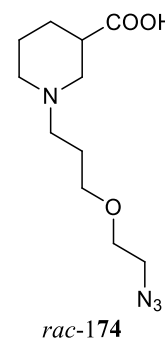
The hydrolysis was performed as described in **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**86** (35 mg, 0.123 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 165 μ L, 0.369 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 8 h and subsequent work-up yielded a slightly yellow resin (31 mg, 98%).



R_f = 0.32 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3406 (br), 2951, 2871, 2507, 2097, 1711, 1589, 1452, 1376, 1301, 1264, 1119, 949, 925, 766 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D₂O) (v/v = 6:1), 0.0 °C): δ = 1.37 (qd, J = 12.7/4.2 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.63 (qt, J = 12.9/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.73 (dp, J = 13.4/3.3 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87 (p, J = 6.4 Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂), 1.97–2.03 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.04 (td, J = 11.9/2.8 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.13 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.42 (tt, J = 11.8/3.8 Hz, 1 H; CH), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.95 (d_{br}, J = 11.1 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.14 (d_{br}, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.43 (t, J = 6.7 Hz, 2 H; N₃CH₂), 3.57 (t, J = 6.1 Hz, 2 H; N₃CH₂CH₂CH₂), 3.65 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D₂O) (v/v = 6:1), 0.0 °C): δ = 25.74 (CH₂CH₂CH), 29.19 (CH₂CH₂CH), 29.96 (N₃CH₂CH₂), 46.19 (CH), 49.51 (N₃CH₂), 55.15 (CH₂CH₂CH₂CH), 58.41 (NCH₂CH), 58.89 (OCH₂CH₂N), 68.85 (N₃CH₂CH₂CH₂), 69.24 (OCH₂CH₂N), 182.92 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 279.1 ([M+Na]⁺), 257.2 (100%, [M+H]⁺), 241.2, 128.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₂₁N₄O₃, 257.1614; found 257.1613.

(*RS*)-1-[3-(2-Azidoethoxy)propyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-174).

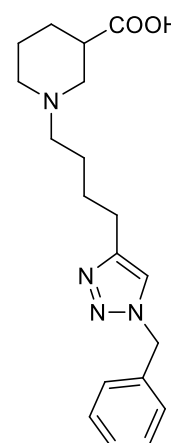
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. To the corresponding ethyl ester *rac*-**87** (38 mg, 0.134 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 201 μ L, 0.403 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a colorless resin (34 mg, 99%).



R_f = 0.29 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3397 (br), 2938, 2870, 2629, 2539, 2104, 1720, 1581, 1451, 1398, 1348, 1286, 1219, 1119, 975, 955, 863, 722 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, NaOD (1 M in D_2O), 17.3 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.28 (qd, J = 12.8/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50 (qt, J = 13.0/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.72 (dbr, J = 13.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.75–1.85 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.88–1.98 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.99 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34 (tt, J = 11.9/3.8 Hz, 1 H; CH), 2.39–2.49 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.89 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.03 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.47 (t, J = 4.8 Hz, 2 H; N_3CH_2), 3.59 (t, J = 6.3 Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 2 H; $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, NaOD (1 M in D_2O), 19.4 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.65 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.14 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.43 (CH), 50.80 (N_3CH_2), 53.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.44 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.41 (NCH_2CH), 69.44 ($\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 69.97 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 184.01 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 279.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 257.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 250.1, 142.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$, 257.1614; found 257.1607.

(*RS*)-1-[4-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-175a).

The hydrolysis was carried out similar to the protocol described in **GP-6**. The ester *rac*-**121a** (150 mg, 0.405 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH, aqueous NaOH (2 M, 405 μ L, 0.810 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred o.n. (15 h). Then, water was added and the mixture was washed with 2 x 2 mL CH_2Cl_2 before adjusting to pH = 1 with aqueous HCl (2 M; \sim 3 eq). The solution was freeze-dried and the residue dissolved in acetone and filtered. After removal of the solvent in vacuo, $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ was added and the solution once more freeze-dried to yield the hydrochloride of the product as a white lyophilisate (126 mg, 91%).



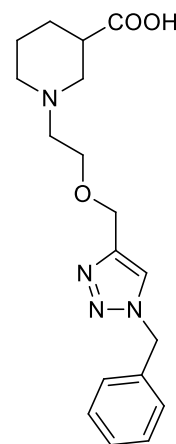
R_f = 0.27 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3377 (br), 3132, 3064, 2947, 2864, 2501, 1714, 1593, 1556, 1497, 1455, 1391, 1277, 1217, 1122, 1079, 1049, 1028, 982, 955, 913, 875, 751 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 21.1 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.26 (qd, J = 12.7/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.37–1.50 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.54 (p, J = 7.4 Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.67 (dp, J = 13.5/3.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.79 (td, J = 12.1/2.8 Hz,

1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88–1.93 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.20–2.28 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.31 (tt, $J = 12.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.76 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.95 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 5.50 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.27–7.31 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.34–7.40 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.70 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 22.9 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.66$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 24.88 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.23 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.48 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.32 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.34 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 56.44 (NCH_2CH), 58.32 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 123.76 (CH_{tri}), 128.57 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.23 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.75 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 135.71 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 149.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 184.08 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 365.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 343.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 214.1, 187.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$, 343.2134; found 343.2131.

(*RS*)-1-{2-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-176a).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-122a (50 mg, 0.134 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 201 μL , 0.402 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (42 mg, 91%).

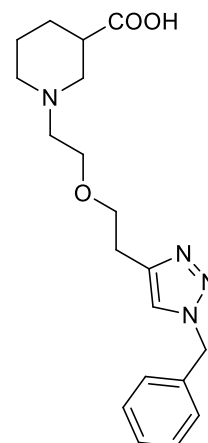
$R_f = 0.24$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3407$ (br), 3129, 3063, 3032, 2949, 2868, 2476, 1709, 1597, 1497, 1455, 1376, 1337, 1276, 1220, 1122, 1050, 1028, 950, 925, 823, 797, 756, 722, 697, 661 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 3:1), 21.8 °C): $\delta = 1.29$ (qd, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50 (qt, $J = 13.1/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.69 (dp, $J = 13.6/3.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.92–1.99 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.06 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.35 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.55–2.65 (m, 2 H; OCH_2CH_2), 2.83 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.02 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 4.65 (s, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{O}$), 5.63 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.37 (dd, $J = 7.7/1.9$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.42–7.47 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 8.08 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 3:1), 22.0 °C): $\delta = 25.02$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.62 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.76 ($\text{CHC}=\text{O}$), 54.09 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.89 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 57.28 (NCH_2CH), 57.74 (OCH_2CH_2), 63.89 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{O}$), 67.95 (OCH_2CH_2), 125.91 (CH_{tri}), 129.01 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.74 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 130.09 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 135.85 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 145.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.85 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 367.2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 345.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 174.1, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$, 345.1927; found 345.1925.



rac-176a

(*RS*)-1-{2-[2-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-177a).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-123a (117 mg, 0.302 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 378 μ L, 0.756 mmol, 2.5 eq) was added. Stirring for 19 h and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (100 mg, 92%).

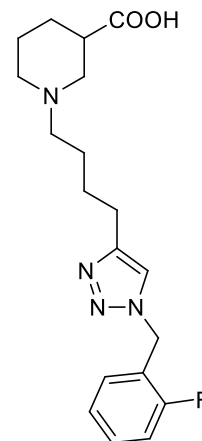


rac-177a

$R_f = 0.24$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3406, 2935, 2870, 2505, 1717, 1591, 1497, 1455, 1368, 1218, 1118, 1053, 926, 732, 697, 667 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.5 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 1.25$ (qd, $J = 12.5/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.43 (qt, $J = 12.9/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.59 (dp $J = 13.5/3.3 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85 (td, $J = 12.0/2.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.91 (dbr, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.04 (t, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.33 (tt, $J = 11.8/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.46–2.60 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.72 (dbr, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92–2.97 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.97 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.58–3.69 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.78 (td, $J = 6.1/1.8 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.58 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.35–7.39 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.42–7.48 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.86 (sbr, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 24.85$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.13 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.46 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.60 (CHC=O), 53.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.75 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 57.07 (NCH_2CH), 57.47 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 68.59 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 70.15 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 124.82 (CH_{tri}), 128.99 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.72 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 130.10 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 135.95 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 146.54 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 184.09 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 359 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 267 (6), 204 (25), 174 (33), 156 (8), 142 (18). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$, 358.2005; found 358.2003.

(*RS*)-1-{4-[1-(2-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-175b).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-121b (53 mg, 0.136 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 204 μ L, 0.408 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (48 mg, 98%).



rac-175b

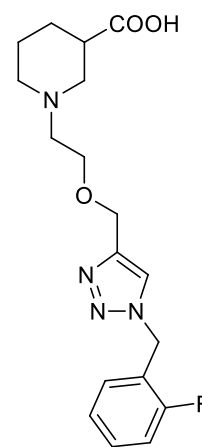
$R_f = 0.31$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3425$ (br), 3129, 3064, 2948, 2864, 2487, 1712, 1589, 1493, 1457, 1382, 1278, 1234, 1191, 1128, 1096, 1048, 954, 933, 869, 848, 758 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.5 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 1.25$ (qd, $J = 12.8/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.34–1.55 (m, 5 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dbr, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.77

(td, $J = 12.1/2.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85–1.94 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.16–2.27 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.31 (tt, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.74 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.94 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 5.54 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.11 (dd, $J = 9.1/7.7$ Hz, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.16 (tbr, $J = 7.8$ Hz, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.28–7.34 (m, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.34–7.40 (m, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.71 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.4 °C, MeOH): $\delta = 24.18$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 24.40 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.78 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.72 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.95 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.00 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.93 (d, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 52.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.96 (NCH_2CH), 57.86 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 115.86 (d, $J_{\text{CF}} = 21.0$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 121.97 (d, $J_{\text{CF}} = 14.7$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 123.31 (CH_{tri}), 125.01 (d, $J_{\text{CF}} = 2.9$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.82 (d, $J_{\text{CF}} = 2.9$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.34 (d, $J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 148.62 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 160.66 (d, $J_{\text{CF}} = 246.6$ Hz; FC_{ar}), 183.59 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 383.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 361.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 232.1, 204.1, 126.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_2$, 361.2040; found 361.2038.

(*RS*)-1-(2-([1-(2-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methoxy)ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-176b).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-122b (63 mg, 0.161 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 242 μL , 0.484 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (53 mg, 91%).

$R_f = 0.31$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3387$ (breit), 2926, 2863, 1714, 1589, 1494, 1456, 1374 (br), 1233, 1191, 1126, 1097, 1049, 845, 761 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.6 °C, MeOH): $\delta = 1.24$ (qd, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.45 (qt, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.64 (dp, $J = 13.7/3.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85–1.93 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.00 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.32 (tt, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.47–2.59 (m, 2 H; OCH_2CH_2), 2.77 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.95 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 4.59 (s, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{O}$), 5.63 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.12–7.22 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.33–7.44 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.05 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.5 °C, MeOH): $\delta = 24.08$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.86 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.16 (d, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.27 (NCH_2CH), 56.80 (OCH_2CH_2), 62.93 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.98 (OCH_2CH_2), 115.89 (d, $J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 121.76 (d, $J_{\text{CF}} = 14.6$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 125.02 (d, $J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.36 (CH_{tri}), 130.84 (d, $J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.41 (d, $J_{\text{CF}} =$



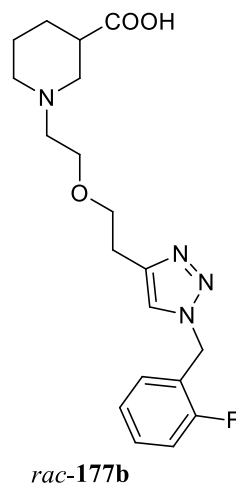
rac-176b

8.7 Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 144.29 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 160.71 (d, $J_{\text{CF}} = 246.8$ Hz; FC_{ar}), 183.41 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 385.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 363.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_3$, 363.1832; found 363.1831.

(*RS*)-1-(2-{2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-177b).

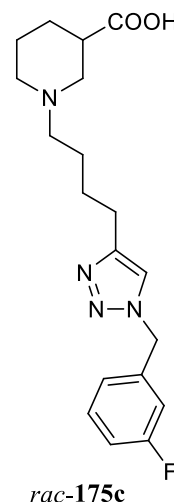
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-123b (64 mg, 0.158 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 237 μL , 0.474 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (54 mg, 91%).

$R_f = 0.31$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3419$ (br), 3133, 2963, 2867, 2502 (breit), 1710, 1589, 1493, 1457, 1362, 1233, 1190, 1118, 1051, 868, 848, 760 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.1 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 1.19$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.37 (qt, $J = 13.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.52 (dbr $J = 13.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.75 (td, $J = 12.0/2.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (dbr, $J = 12.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.97 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.29 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.38–2.54 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.65 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.87–2.94 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.52–3.64 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.68–3.77 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.58 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.12–7.22 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.33–7.43 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.84 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.8 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 24.09$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.70 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.85 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.01 (d, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 53.04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.32 (NCH_2CH), 56.67 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 67.88 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 115.90 (d, $J_{\text{CF}} = 20.9$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 121.89 (d, $J_{\text{CF}} = 14.5$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 124.11 (CH_{tri}), 125.03 (d, $J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.90 (d, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.40 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 145.59 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 160.72 (d, $J_{\text{CF}} = 246.5$ Hz; FC_{ar}), 183.36 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 399.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 377.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 363.2, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_3$, 377.1989; found 377.1987.



(*RS*)-1-{4-[1-(4-Fluorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylic acid
(rac-175c).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The ethyl ester *rac-121c* (94 mg, 0.242 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 242 μ L, 0.484 mmol, 2 eq) was added. Stirring for 16 h and subsequent work-up yielded the hydrochloride of *rac-175c* as a white and hygroscopic lyophilisate (57 mg, 59%).

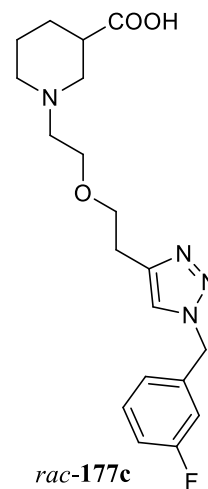


$R_f = 0.25$ (EtOAc/MeOH 1:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427$ (br), 3134, 3056, 2949, 2868, 2669, 2550, 1719, 1618, 1592, 1552, 1489, 1453, 1406, 1353, 1308, 1252, 1216, 1142, 1077, 1051, 1025, 959, 926, 872, 776, 752, 680 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.0 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 1.27$ (qd, $J = 12.7/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.36–1.55 (m, 5 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.66 (dbr, $J = 13.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.74 (tbr, $J = 12.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87–1.97 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_{2,\text{eq}}$), 2.15–2.29 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.36 (tt, $J = 11.8/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.73 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 5.47 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.92–7.00 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.07 (dbr, $J = 7.7$ Hz, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.29 (td, $J = 8.0/6.1$ Hz, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.69 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR^a (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.7 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 24.66$ (CH_2), 24.98 (CH_2), 25.36 (CH_2), 27.27 (CH_2), 28.41 (CH_2), 45.35 (CHC=O), 53.24 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 53.57 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 56.64 (NCH_2CH), 58.35 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 115.19 (d, $J_{\text{CF}} = 22.6$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 115.92 (d, $J_{\text{CF}} = 20.9$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 123.51 (CH_{tri}), 124.40 ($\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.46 (d, $J_{\text{CF}} = 8.1$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 138.05 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 149.10 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 163.08 (d, $J_{\text{CF}} = 248.0$ Hz; FC_{ar}), 184.00 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 361 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 172 (8), 142 (9), 128 (33). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$, 360.1962; found 360.1958.

^a Signal-to-noise ratio not good (^{13}C spectra). Some Peaks (C_{ar}) estimated from HMBC spectra.

(*RS*)-1-(2-{2-[1-(3-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-177c).

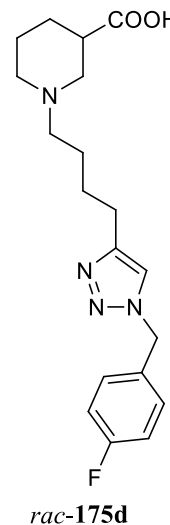
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-123c (36 mg, 0.090 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 112 μ L, 0.224 mmol, 2.5 eq) was added. Stirring for 19 h and subsequent work-up yielded a yellow lyophilisate (31 mg, 92%).



$R_f = 0.27$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3410, 2935, 2867, 2361, 2342, 1708, 1617, 1592, 1489, 1452, 1366, 1311, 1253, 1219, 1119, 1052, 960, 926, 870, 766, 749 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.5 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 1.24$ (qd, $J = 12.6/4.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.43 (qt, $J = 13.0/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.58 (d_{br}, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.84 (td, $J = 12.0/2.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.91 (d_{br}, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.03 (t, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.33 (tt, $J = 11.8/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.46–2.60 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.73 (d_{br}, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92–2.98 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.00 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.59–3.71 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.81 (t_{br}, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.62 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.10 (d_{br}, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.13–7.20 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.45 (td, $J = 8.0/5.9 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.91 (s_{br}, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.7 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 24.89$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.13 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.65 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.11 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 57.09 (NCH_2CH), 57.49 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 68.67 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 70.14 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 115.71 (d, $J_{\text{CF}} = 22.4 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 116.45 (d, $J_{\text{CF}} = 21.3 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 124.73 (d, $J_{\text{CF}} = 2.1 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 124.99 (CH_{tri}), 131.86 (d, $J_{\text{CF}} = 8.4 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 138.30 (d, $J_{\text{CF}} = 7.8 \text{ Hz}$; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 146.63 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 163.66 (d, $J_{\text{CF}} = 247.4 \text{ Hz}$; FC_{ar}), 184.14 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 377 (41, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 253 (7), 190 (11), 174 (100), 142 (20). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_3$, 376.1911; found 376.1922.

(*RS*)-1-{4-[1-(4-Fluorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-175d).

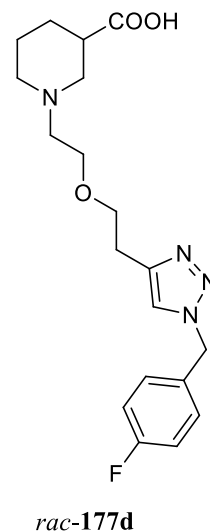
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The ethyl ester *rac*-121d (238 mg, 0.613 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 613 μ L, 1.226 mmol, 2 eq) was added. Stirring for 15 h and subsequent work-up yielded the hydrochloride of *rac*-175d as a white and hygroscopic solid (210 mg, 86%).



$R_f = 0.21$ (EtOAc/MeOH 1:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425$ (br), 3134, 3065, 2948, 2867, 2672, 2546, 1719, 1605, 1560, 1511, 1458, 1302, 1276, 1222, 1160, 1137, 1096, 1051, 954, 845, 827, 776, 734, 661 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.0 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 1.29$ (qbr, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40–1.53 (m, 3 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.53–1.65 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.70 (dbr, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.81 (tbr, $J = 12.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90–2.00 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_{2,\text{eq}}$), 2.23–2.41 (m, 3 H; $\text{CHC}=\text{O}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.63–2.74 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.79 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.00 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 5.53 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.06–7.21 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.35 (sbr, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.79 (sbr, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR^a (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.7 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 25.07$ (CH_2), 25.30 (CH_2), 25.61 (CH_2), 27.61 (CH_2), 28.83 (CH_2), 45.82 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.71 (CH_2), 54.01 (CH_2), 56.98 (CH_2), 58.74 (CH_2), 116.81 (d, $J_{\text{CF}} = 21.7$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 123.91 (CH_{tri}), 131.08 (d, $J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.90 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 149.13 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 164.22 (d, $J_{\text{CF}} = 245.0$ Hz; FC_{ar}), 184.20 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 361 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 247 (9), 170 (19), 142 (29), 130 (18), 128 (11). HRMS (EI^+): M^+ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$, 360.1962; found 360.1962.

(*RS*)-1-(2-{2-[1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-177d).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-123d (44 mg, 0.109 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 136 μ L, 0.272 mmol, 2.5 eq) was added. Stirring for 40 h and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (40 mg, 97%).



$R_f = 0.23$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425$, 2954, 2872, 1702, 1685, 1654, 1589, 1511, 1457, 1389, 1222, 1160, 1120, 1055, 952, 844, 775, 698, 669 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 21.6 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 1.28$ (qd, $J = 12.4/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.45 (qt, $J = 12.7/3.9$ Hz, 1 H;

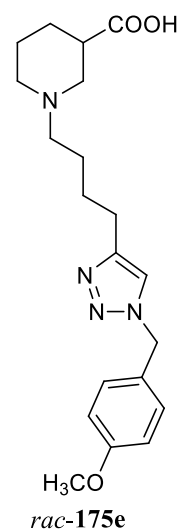
^a Signal-to-noise ratio not good (^{13}C spectra). Some Peaks (C_{ar}) estimated from HMBC spectra.

$\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (dp, $J = 13.7/3.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88–1.99 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.13 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.36 (tt, $J = 11.5/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.53–2.66 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.76 (dbr, $J = 11.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.96–3.01 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.60–3.70 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.76–3.82 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.56 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 7.17 (tbr, $J = 8.9$ Hz, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.39 (dd, $J = 8.7/5.4$ Hz, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.87 (sbr, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 22.1 °C, MeOH): $\delta = 24.63$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.12 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.28 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.87 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.03 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 56.94 (NCH_2CH), 57.41 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 68.24 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 70.17 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 116.79 (d, $J_{\text{CF}} = 21.9$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 124.75 (CH_{tri}), 131.12 (d, $J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.89 (d, $J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 146.57 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 163.52 (d, $J_{\text{CF}} = 245.2$ Hz; FC_{ar}), 184.78 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 377 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 331 (18), 222 (23), 177 (14), 155 (28), 142 (18). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_3$, 377.1989; found 377.1983.

(*RS*)-1-{4-[1-(4-Methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-175e).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-121e (254 mg, 0.634 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 634 μL , 1.268 mmol, 2 eq) was added. Stirring for 15 h and subsequent work-up yielded the hydrochloride of *rac*-175e as a white and highly hygroscopic lyophilisate (228 mg, 88%).

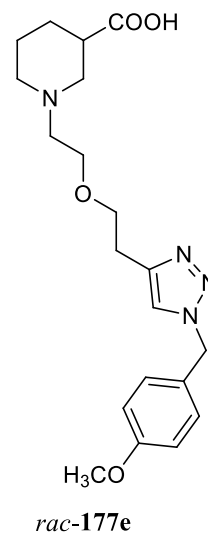
$R_f = 0.25$ (EtOAc/MeOH 1:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3423$ (br), 3135, 2949, 2670, 2546, 1719, 1611, 1586, 1550, 1515, 1457, 1409, 1303, 1249, 1212, 1178, 1137, 1053, 1027, 954, 928, 822, 776, 731, 704, 657 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 21.4 °C, MeOH): $\delta = 1.21$ (qbr, $J = 12.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.32 (sbr, 4 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.41 (qbr, $J = 12.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.52–1.64 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.81–1.94 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_{2,\text{eq}}$), 1.99–2.08 (m, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.10–2.19 (m, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.31 (tbr, $J = 11.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.43 (sbr, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.60 (dbr, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.93 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.50 (s, 3 H; CH_3), 5.17 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.63 (dbr, $J = 8.1$ Hz, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.06 (dbr, $J = 8.1$ Hz, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.44 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 22.6 °C, MeOH): $\delta = 24.66$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.09 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.55 (CH_2), 27.36 (CH_2), 28.34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.21 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.14 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 53.55 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 55.66 (CH_3), 56.80 (NCH_2CH), 58.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 114.75 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 122.53 (CH_{tri}),



127.95 (NCH₂C_{ar}), 130.18 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 148.89 (C_{ar}CH_{tri}), 159.64 (OC_{ar}), 183.50 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 373 (100, [M+H]⁺), 210 (27), 174 (79), 142 (29), 130 (20), 121 (39). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₉N₄O₃, 373.2234; found 373.2236.

(*RS*)-1-(2-{2-[1-(2-Methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-177e).

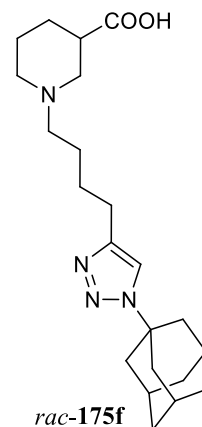
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-123e (80 mg, 0.192 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 240 µL, 0.480 mmol, 2.5 eq) and stirred o.n. (25 h). Subsequent work-up yielded a yellow resin (68 mg, 91%).



$R_f = 0.27$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3424$ (br), 3138, 3074, 2954, 2866, 1611, 1586, 1515, 1458, 1388, 1304, 1250, 1217, 1178, 1117, 1054, 1030, 818, 800, 775, 668 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 16.6 °C, MeOD): $\delta = 1.22$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.40 (qt, $J = 12.9/3.7$ Hz; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.53 (d_{br}, $J = 13.5$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.75 (td, $J = 12.0/2.4$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.90 (d_{br}, $J = 12.8$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.00 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.32 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.38–2.55 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.66 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 2.92–2.97 (m, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.52–3.64 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 3.66–3.74 (m, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 3.77 (s, 3 H; OCH₃), 5.42 (s, 2 H; NCH₂C_{ar}), 6.91 (d_{br}, $J = 8.4$ Hz, 2 H; OC_{ar}CH_{ar}), 7.28 (d_{br}, $J = 8.5$ Hz, 2 H; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.77 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.2 °C, MeOD): $\delta = 24.96$ (CH₂CH₂CH), 26.22 (C_{ar}CH₂CH₂), 28.57 (CH₂CH₂CH), 45.65 (CHC=O), 53.92 (CH₂CH₂CH₂CH), 54.21 (NCH₂C_{ar}), 56.32 (OCH₃), 57.29 (NCH₂CH), 57.55 (OCH₂CH₂N), 68.69 (OCH₂CH₂N), 70.16 (C_{ar}CH₂CH₂), 115.40 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}), 124.36 (CH_{tri}), 128.53 (NCH₂C_{ar}), 130.80 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 146.49 (C_{ar}CH_{tri}), 160.04 (OC_{ar}), 183.95 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 389 (18, [M+H]⁺), 362 (49), 348 (79), 234 (19), 142 (78), 130 (35), 121 (100). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₉N₄O₄, 389.2189; found 389.2181.

(*RS*)-1-{4-[1-(Adamantan-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-175f).

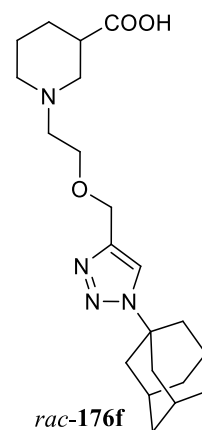
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-121f (105 mg, 0.253 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 380 μ L, 0.760 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (15 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (89 mg, 91%).



R_f = 0.29 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3396 (br), 3128, 2912, 2855, 2473, 1713, 1596, 1452, 1372, 1359, 1346, 1310, 1217, 1143, 1101, 1057, 1036, 1014, 983, 935, 842, 815, 750 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 22.5 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.31 (qd, J = 12.6/4.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.46–1.56 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.57–1.64 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.66–1.76 (m, 7 H; CHCH_2CH ; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90–2.01 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.06 (t, J = 11.6 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.10 (sbr, 6 H; CHCH_2CN), 2.16 (sbr, 3 H; CHCH_2CN), 2.33–2.44 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 2.86 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.04 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 7.84 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 23.2 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.50 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.15 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 25.43 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.49 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.86 (3 C; CHCH_2CN), 35.92 (3 C; CHCH_2CH), 43.02 (3 C; CHCH_2CN), 45.15 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.43 (NCH_2CH), 58.38 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.68 (CHCH_2CN), 120.11 (CH_{tri}), 148.10 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.60 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 409.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 387.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 343.2, 299.2, 187.2, 142.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$, 387.2760; found 387.2756.

(*RS*)-1-(2-{[1-(Adamantan-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-176f).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-122f (71 mg, 0.170 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 255 μ L, 0.510 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (14 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (60 mg, 91%).



R_f = 0.35 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 (br), 2911, 2854, 1716, 1597, 1453, 1359, 1346, 1310, 1227, 1181, 1142, 1101, 1053, 1036, 1014, 842, 814, 774, 762, 703, 687, 668, 641 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 3:1), 22.2 $^\circ\text{C}$): δ = 1.32 (qd, J = 12.8/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.56 (qt, J = 13.0/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.73 (dp, J = 13.7/3.2 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.79–1.88 (m,

6 H; CHCH₂CH), 1.97 (d_{br}, J = 13.2 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.02 (td, J = 12.0/2.8 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.11 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.25 (s_{br}, 6 H; CHCH₂CN), 2.28 (s_{br}, 3 H; CHCH₂CN), 2.38 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.61–2.70 (m, 2 H; OCH₂CH₂), 2.89 (d_{br}, J = 11.5 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.07 (d_{br}, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.72 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 4.67 (s, 2 H; C_{ar}CH₂), 8.17 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 3:1), 18.3 °C): δ = 25.14 (CH₂CH₂CH), 28.72 (CH₂CH₂CH), 30.38 (3 C; CHCH₂CN), 36.30 (3 C; CHCH₂CH), 43.43 (3 C; CHCH₂CN), 45.76 (CHC=O), 54.30 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.49 (NCH₂CH), 57.97 (OCH₂CH₂), 61.57 (CHCH₂CN), 64.15 (C_{ar}CH₂), 67.96 (OCH₂CH₂), 122.45 (CH_{tri}), 144.44 (C_{ar}CH_{tri}), 183.50 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 411.2 ([M+Na]⁺), 389.3 (100%, [M+H]⁺), 369.2, 255.2, 188.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₃₃N₄O₃, 389.2553; found 389.2550.

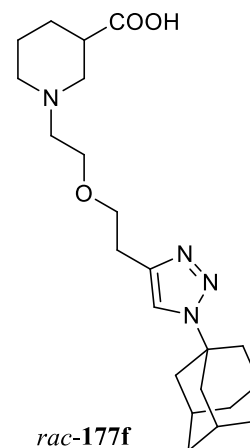
(*RS*)-1-{2-[2-(1-Adamantan-1-yl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-177f).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-123f (43 mg, 0.100 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 125 μ L, 0.250 mmol, 2.5 eq) was added. Stirring for 64 h and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (41 mg, 98%).

R_f = 0.29 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3387 (br), 2912, 2855, 1654, 1589, 1452, 1390, 1359, 1310, 1218, 1118, 1060, 1014, 841, 814, 752, 662 cm⁻¹.

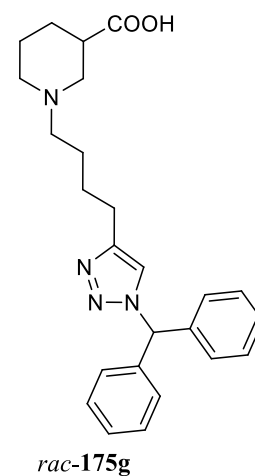
¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 2:1), 21.0 °C): δ = 1.31 (qd, J = 12.8/4.1 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.55 (qt, J = 13.1/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.70 (dp, J = 13.5/3.2 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.79–1.89

(m, 6 H; CHCH₂CH), 1.92–1.99 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH_{2,eq}CH), 2.10 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.24 (s_{br}, 6 H; CHCH₂CN), 2.27 (s_{br}, 3 H; CHCH₂CN), 2.37 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.55–2.67 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.87 (d_{br}, J = 11.4 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.00 (t, J = 6.5 Hz, 2 H; C_{ar}CH₂), 3.05 (d_{br}, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.64–3.73 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 3.78 (td, J = 6.5/2.1 Hz, 2 H; C_{ar}CH₂CH₂), 7.94 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 2:1), 22.4 °C): δ = 25.36 (CH₂CH₂CH), 26.53 (C_{ar}CH₂), 28.79 (CH₂CH₂CH), 30.46 (3 C; CHCH₂CN), 36.42 (3 C; CHCH₂CH), 43.57 (3 C; CHCH₂CN), 45.88 (CHC=O), 54.39 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.77 (NCH₂CH), 58.09 (OCH₂CH₂N), 61.16 (CHCH₂CN), 68.89 (OCH₂CH₂N), 70.65 (C_{ar}CH₂CH₂), 120.95 (CH_{tri}), 145.33 (C_{ar}CH_{tri}), 183.33 (C=O) ppm. MS (CI⁺, CH₅⁺) m/z (%): 403 (100, [M+H]⁺), 237 (9), 174 (13), 155 (94), 142 (14), 135 (39). HRMS (EI⁺, 70 eV): M⁺ calcd for C₂₂H₃₄N₄O₃, 402.2631; found 402.2628.



(*RS*)-1-[4-(1-Benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-175g).

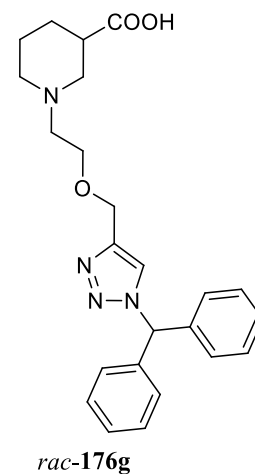
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-121g (42 mg, 0.094 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 141 μ L, 0.282 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (15 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (37 mg, 94%).



$R_f = 0.30$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3380$ (br), 3060, 2934, 2861, 1597, 1496, 1453, 1387, 1219, 1111, 1079, 1045, 796, 751 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 22.4 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.22$ (qd, $J = 12.7/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.29–1.47 (m, 5 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.59 (dbr, $J = 13.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (tbr, $J = 11.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.87–1.93 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.03–2.10 (m, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.13–2.20 (m, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.31 (tt, $J = 11.8/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 2.64 (dbr, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92 (dbr, $J = 11.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 6.92 (s, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 6.97 (dbr, $J = 7.2$ Hz, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.11–7.18 (m, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.38 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 23.3 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.69$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.13 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 25.45 (CH_2), 27.39 (CH_2), 28.40 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.36 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.24 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.72 (NCH_2CH), 58.40 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 68.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 123.38 (CH_{tri}), 128.59 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.24 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.54 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 138.54 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 148.73 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.77 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 441.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 419.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 387.3. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$, 419.2447; found 419.2442.

(*RS*)-1-{2-[(1-Benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-176g).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-122g (181 mg, 0.403 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 605 μ L, 1.210 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (17 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (153 mg, 90%).



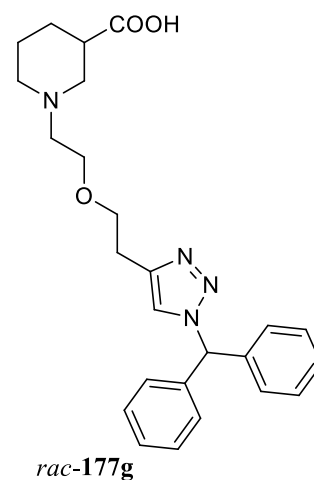
$R_f = 0.32$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3432$ (br), 3070, 3038, 2938, 2874, 2627, 2537, 1719, 1654, 1637, 1560, 1542, 1497, 1457, 1404, 1381, 1273, 1221, 1198, 1131, 1113, 1046, 1079, 952, 923, 868, 846, 819, 752, 730, 700, 669, 643, 599 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD ($v/v = 1:2$), 21.0 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.32$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.55

(qt, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.68 (d_{br}, $J = 13.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.93–2.00 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.09 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.37 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.56–2.67 (m, 2 H; OCH_2CH_2), 2.88 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.08 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.70 (td, $J = 5.9/1.2$ Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 4.66 (s, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 7.21–7.25 (m, 5 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 7.41–7.48 (m, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.95 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD ($v/v = 1:2$), 22.0 °C): $\delta = 25.43$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.98 (CHC=O), 54.62 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 58.04 (NCH_2CH), 58.41 (OCH_2CH_2), 64.41 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 68.37 (OCH_2CH_2), 69.33 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 125.57 (CH_{tri}), 129.06 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.75 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.99 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 139.19 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 145.56 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.10 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 443.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 421.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 357.2, 267.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$, 421.2240; found 421.2232.

(*RS*)-1-{2-[2-(1-Benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-177g).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-123g (100 mg, 0.216 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 324 μL , 0.648 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (40 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (91 mg, 97%).

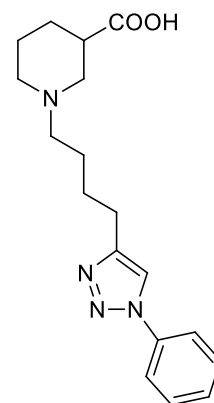
$R_f = 0.29$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3418$ (br), 3062, 3031, 2933, 2876, 2629, 2535, 1720, 1597, 1551, 1496, 1454, 1407, 1367, 1309, 1272, 1220, 1195, 1117, 1080, 1050, 1031, 1002, 953, 922, 869, 841, 817, 755, 730, 699, 642, 598 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (1 M in D_2O)/ D_2O , 21.0 °C, MeOH): $\delta = 1.15$ (q_{br}, $J = 12.1$ Hz, 1 H;



$\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.27–1.43 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.59 (t_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.94 (t, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.18–2.26 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.30 (t_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.36–2.44 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.51 (d_{br}, $J = 9.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.72 (s_{br}, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 2.88 (d_{br}, $J = 10.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.32–3.42 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.44 (t_{br}, $J = 6.8$ Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 6.81 (s, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 6.86 (s_{br}, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 6.91 (s_{br}, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.41 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (1 M in D_2O)/ D_2O , 19.6 °C, MeOH): $\delta = 24.24$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.74 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 27.69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.65 (CHC=O), 53.14 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.84 (NCH_2CH), 56.97 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 67.78 (2 C; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 69.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 123.14 (CH_{tri}), 128.02 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.45 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.83 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 138.26 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 144.86 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 182.77 (C=O) ppm. MS (CI+, CH_5^+) m/z (%): 435 (89, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 183 (23), 167 (100), 155 (48), 142 (91), 130 (22). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$, 435.2396; found 435.2392.

(*RS*)-1-[4-(1-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-175m).

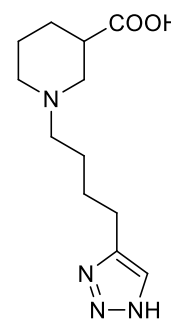
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The ethyl ester *rac*-121m (311 mg, 0.872 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 872 μ L, 1.744 mmol, 2 eq) was added. Stirring o.n. (27 h) and subsequent work-up gave the hydrochloride of *rac*-175m as a yellow lyophilisate (273 mg, 86%).

*rac*-175m

R_f = 0.22 (EtOAc/MeOH 1:1). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3406 (br), 2934, 2866, 2621, 2541, 1719, 1597, 1501, 1465, 1407, 1274, 1226, 1195, 1140, 1074, 1045, 981, 953, 864, 758, 688, 663 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.9 $^\circ\text{C}$): δ = 1.27 (qd, J = 13.0/4.2 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40–1.50 (m, 5 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.67 (dbr J = 13.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.76 (tbr, J = 12.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89–1.98 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_{2,\text{eq}}$), 2.31–2.17 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.36 (tt, J = 12.0/3.6 Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 2.76 (dbr, J = 10.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.00 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 7.36 (tbr, J = 7.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.42 (tbr, J = 7.6 Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.53 (dbr, J = 7.6 Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.96 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.6 $^\circ\text{C}$, MeOH): δ = 25.08 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.42 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 25.99 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.70 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.80 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.75 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.71 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.06 (NCH_2CH), 58.77 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 121.17 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 130.05 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 130.81 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 137.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 149.77 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 184.21 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. CH_{tri} could not be measured due to relative quick H/D-exchange. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 329 (69, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 174 (8), 142 (9). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 329.1978; found 329.1975.

(*RS*)-1-[4-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-175n).

To the starting material *rac*-121g (53 mg, 0.119 mmol), aqueous HCl (2 M, 1.8 mL, 3.6 mmol, \sim 30 eq) was added. Heating to reflux for 7 h and work-up (analog to **GP-6**) gave a yellow resin (29 mg, 97%).

*rac*-175n

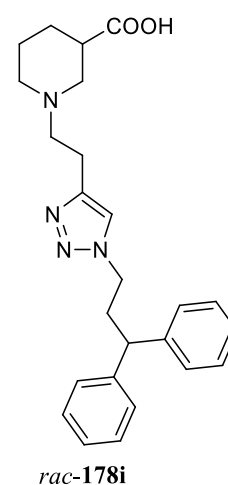
R_f = 0.25 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2924, 2854, 1732, 1592, 1455, 1378, 1261, 1216, 1109, 801, 756 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.8 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.29 (qd, J = 12.7/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.43–1.56 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.61 (p, J = 7.3 Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.71 (dp, J = 13.7/3.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.86–1.96 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.99 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34 (tt, J = 11.9/3.8 Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.36–2.43 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.69 (t, J = 7.3 Hz, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 2.89 (dbr, J = 11.6 Hz, 1 H;

$\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.03 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 7.44 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.7 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.58$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 24.97 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 25.64 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.14 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.38 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.41 ($\text{CHC}=\text{O}$), 53.38 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.38 (NCH_2CH), 58.54 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 130.49 (CH_{tri}), 146.82 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 184.17 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 275.1 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 253.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 167.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$, 253.1665; found 253.1663.

(*RS*)-1-{2-[1-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-178i).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The ethyl ester *rac*-127i (49 mg, 0.110 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 165 μL , 0.330 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (43 mg, 94%).

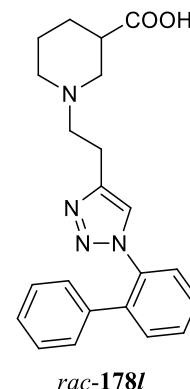
$R_f = 0.36$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3429$ (br), 3134, 3059, 3026, 2941, 2864, 2534, 1709, 1598, 1493, 1451, 1396, 1309, 1216, 1183, 1154, 1128, 1088, 1052, 1031, 1008, 948, 912, 859, 802, 773, 753 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 2:1), 21.8 °C): $\delta = 1.34$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.57 (qt, $J = 13.0/3.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73



(d_{br}, $J = 13.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.93–2.02 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.10 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.41 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.55–2.61 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.79–2.87 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 2.90 (d_{br}, $J = 11.0$ Hz; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.14 (d_{br}, $J = 11.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 4.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.09–7.14 (m, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.18 (t_{br}, $J = 7.5$ Hz, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.39 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 2:1), 20.9 °C): $\delta = 22.97$ ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 25.31 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.88 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 36.06 (NNCH_2CH_2), 45.90 ($\text{CHC}=\text{O}$), 49.30 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 49.77 (NNCH_2), 54.05 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.15 (NCH_2CH), 58.75 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 123.84 (CH_{tri}), 127.58 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.48 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.65 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 144.65 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHC}_{\text{ar}}$), 146.74 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.45 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 441.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 419.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 391.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$, 419.2447; found 419.2440.

(*RS*)-1-{2-[1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-178I).

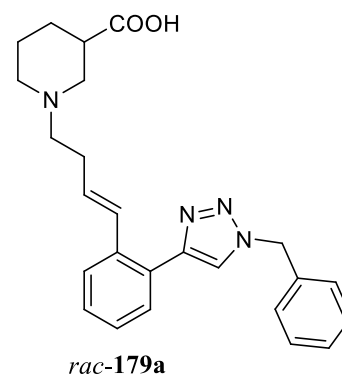
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The ethyl ester *rac*-127I (38 mg, 0.094 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 118 μ L, 0.235 mmol, 2.5 eq) was added. Stirring o.n. (15 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (32 mg, 90%).



R_f = 0.40 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 (br), 3142, 3060, 2940, 2862, 1707, 1587, 1507, 1487, 1443, 1390, 1306, 1224, 1189, 1159, 1116, 1075, 1046, 1008, 989, 766, 737, 702, 675, 612 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.8 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.31 (qd, J = 12.7/3.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.51 (qt, J = 13.2/3.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.72 (dp, J = 13.7/3.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90–1.97 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.07 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.36 (tt, J = 11.8/3.6 Hz, 1 H; CHC=O), 2.45–2.56 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.74–2.87 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.03 (dbr, J = 11.6 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 6.95 (dbr, J = 7.2 Hz, 2 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.25 (tbr, J = 7.4 Hz, 2 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.30 (tbr, J = 7.3 Hz, 1 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.46 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.49 (dbr, J = 8.3 Hz, 2 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.56 (td, J = 7.7/1.2 Hz, 1 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.62 (td, J = 7.6/1.0 Hz, 1 H; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 21.8 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 22.16 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2$), 24.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.24 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.33 (CHC=O), 53.29 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.29 (NCH_2CH), 58.07 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 125.99 (CH_{tri}), 126.85 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.63 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.75 (2 C; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.21 (2 C; $\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.44 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.33 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.58 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.78 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 137.67 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 138.08 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 146.56 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.47 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 377 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 167 (12), 156 (13), 142 (55). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 377.1976; found 377.1970.

(*RS*)-1-{(*E*)-4-[2-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179a).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-124a (56 mg, 0.126 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 189 μ L, 0.348 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (17 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (51 mg, 97%).



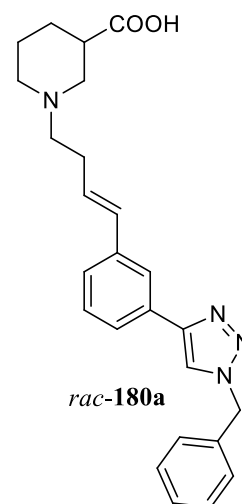
R_f = 0.47 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 (br), 3132, 3061, 3031, 2944, 2859, 2806, 1592, 1497, 1478, 1455, 1387, 1349, 1304, 1261,

1221, 1186, 1147, 1097, 1070, 1042, 1029, 973, 910, 874, 804, 765, 725, 697 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.9 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.24 (qd, J = 12.7/3.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.43 (qt, J = 13.0/3.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.62 (dbr, J = 13.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.67 (tbr, J = 12.6 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.85–1.94 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_{2,\text{eq}}$), 1.95–2.09 (m, 3 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.09–2.17 (m, 1 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.32 (tt, J = 11.9/3.6 Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.62 (dbr, J = 10.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.91 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 5.39 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 5.71 (dt, J = 15.7/6.8 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.06 (d, J = 15.7 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.01–7.09 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.14–7.19 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.21–7.25 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.28 (dbr, J = 7.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.44 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 21.9 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 25.34 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.95 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.76 (CHCHCH_2), 45.96 ($\text{CHC}=\text{O}$), 54.08 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.38 (NCH_2CH), 58.86 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 124.60 (CH_{tri}), 127.29 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 127.78 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.90 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.69 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.15 (CH or CH_{ar}), 129.34 (CH or CH_{ar}), 129.46 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.77 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 131.66 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 135.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 136.55 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 146.73 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.72 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 417 (53, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 210 (38), 157 (30), 142 (85), 130 (47), 124 (100). HRMS (EI^+ , 70 eV): M^+ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$, 416.2212; found 416.2210.

(*RS*)-1-[(*E*)-4-[3-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-180a).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-125a (43 mg, 0.097 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 145 μL , 0.290 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (40 mg, 99%).

R_f = 0.41 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 (br), 3061, 3031, 3007, 2945, 2866, 2667, 2617, 2534, 1720, 1608, 1586, 1497, 1454, 1397, 1655, 1299, 1274, 1221, 1145, 1124, 1075, 1048, 1029, 967, 908, 865, 790, 726, 695, 660, 590 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 9:1), 18.9 $^\circ\text{C}$): δ = 1.40 (qd, J = 12.9/4.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.65 (qt, J = 13.0/3.9 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.77 (dp, J = 13.3/3.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.00 (td, J = 12.0/2.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.05 (dbr, J = 13.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.11 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.46 (tt, J = 11.8/3.7 Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.48–2.58 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.53–2.59 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.98 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.23 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 5.67 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.37 (dt, J = 15.7/6.6 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.54 (d, J =

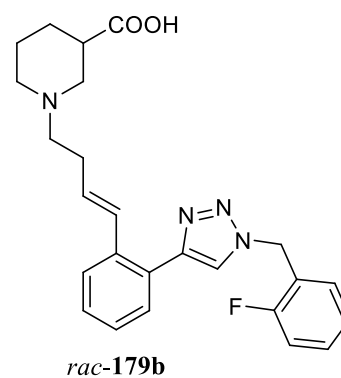


15.8 Hz, 1 H; $C_{ar}CHCH$), 7.36–7.39 (m, 2 H; $CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH$), 7.34–7.40 (m, 5 H; $CH_{ar,ortho}$; $CH_{ar,meta}$; $CH_{ar,para}$), 7.39–7.45 (m, 1 H; $C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.86 (s_{br}, 1 H; $C_{ar}CH_{ar}C_{ar}$), 8.40 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D₂O) (v/v = 9:1), 19.1 °C): δ = 25.98 ($NCH_2CH_2CH_2$), 29.50 ($NCH_2CH_2CH_2$), 31.21 ($CHCHCH_2$), 46.32 ($CHC=O$), 54.94 ($NCH_2CH_2CH_2$), 55.05 (NCH_2C_{ar}), 58.12 (NCH_2CH), 59.76 ($CHCHCH_2CH_2$), 122.38 (CH_{tri}), 124.26 ($C_{ar}CH_{ar}C_{ar}$), 125.26 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}$), 127.06 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH$), 129.11 (2 C; $CH_{ar,ortho}$), 129.61 ($CH_{ar,para}$), 129.88 ($C_{ar}CHCH$), 130.06 (2 C; $CH_{ar,meta}$), 130.16 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}$), 131.80 ($C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 131.99 ($C_{ar}CHCH$), 136.81 (NCH_2C_{ar}), 139.76 ($C_{ar}CHCH$), 149.16 ($C_{ar}CH_{tri}$), 182.70 ($C=O$) ppm. MS (ESI+) m/z: 439.2 ($[M+H]^+$), 417.2 (100%, $[M+H]^+$), 389.2. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{25}H_{29}N_4O_2$, 417.2291; found 417.2285.

(*RS*)-1-((*E*)-4-{2-[1-(2-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179b).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124b (50 mg, 0.108 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 162 μ L, 0.324 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (46 mg, 98%).

R_f = 0.50 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3428 (br), 3059, 2950, 2864, 2529, 1718, 1618, 1589, 1493, 1457, 1395, 1351, 1233, 1190, 1146, 1097, 1070, 1041, 973, 762, 702 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz,



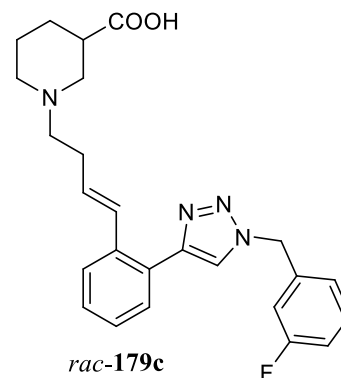
MeOD/NaOD (0.1 M in D₂O) (v/v = 1:6), 16.2 °C): δ = 1.32 (qd, J = 12.7/3.9 Hz, 1 H; $NCH_2CH_2CH_{2,ax}$), 1.53 (qt, J = 13.0/3.4 Hz, 1 H; $NCH_2CH_{2,ax}CH_2$), 1.71 (d_{br}, J = 13.6 Hz, 1 H; $NCH_2CH_{2,eq}CH_2$), 1.84 (td, J = 11.8/2.2 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH_2CH_2$), 1.94–2.04 (m, 2 H; $NCH_{2,ax}CHCH_{2,eq}$), 2.14–2.23 (m, 2 H; $CHCHCH_2$), 2.23–2.36 (m, 2 H; $CHCHCH_2CH_2$), 2.37 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; $CHC=O$), 2.79 (d_{br}, J = 11.0 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH_2CH_2$), 3.04 (d_{br}, J = 11.5 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 5.60 (s, 2 H; NCH_2C_{ar}), 5.92 (dt, J = 15.7/6.6 Hz, 1 H; $C_{ar}CHCH$), 6.21 (d, J = 15.7 Hz, 1 H; $C_{ar}CHCH$), 7.15 (ddd, J = 10.0/8.7/1.2 Hz, 1 H; $FC_{ar}CH_{ar}$), 7.18–7.26 (m, 3 H; $FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$; $CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH$), 7.33–7.37 (m, 1 H; $CH_{ar}C_{ar}CH$), 7.37–7.46 (m, 3 H; $FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}$; $FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.71 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D₂O) (v/v = 1:6), 18.5 °C): δ = 25.21 ($NCH_2CH_2CH_2$), 28.85 ($NCH_2CH_2CH_2$), 30.38 ($CHCHCH_2$), 45.90 ($CHC=O$), 49.03 (d, J_{CF} = 3.0 Hz; NCH_2C_{ar}), 53.87 ($NCH_2CH_2CH_2$), 57.18 (NCH_2CH), 58.46 ($CHCHCH_2CH_2$), 116.78 (d, J_{CF} = 20.8 Hz; $FC_{ar}CH_{ar}$), 122.74 (d, J_{CF} = 14.6 Hz; $FC_{ar}C_{ar}$), 125.08 (CH_{tri}), 126.02 (d, J_{CF} = 3.5 Hz; $FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 127.65 ($CH_{ar}C_{ar}CH$), 128.22 ($C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 128.36 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 129.66 (CH or CH_{ar}), 129.74 (CH

or CH_{ar}), 129.90 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH$), 131.93 (sbr, 2 C; $FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}$; $C_{ar}CHCH$), 132.48 (d, J_{CF} = 8.2 Hz; $FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 137.04 ($C_{ar}CHCH$), 147.12 ($C_{ar}CH_{tri}$), 161.72 (d, J_{CF} = 247.4 Hz; FC_{ar}), 183.60 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 457.2 ($[M+Na]^+$), 435.2 (100%, $[M+H]^+$), 263.3, 162.2, 142.9. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{25}H_{28}FN_4O_2$, 435.2196; found 435.2187.

(*RS*)-1-((*E*)-4-{2-[1-(3-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179c).

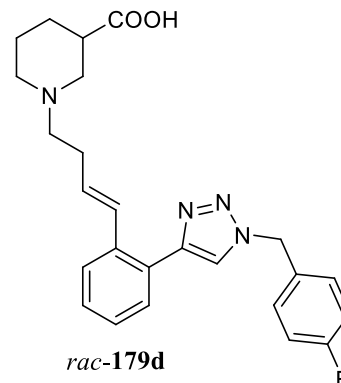
According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124c (72 mg, 0.156 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 234 μ L, 0.467 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (67 mg, 99%).

R_f = 0.48 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3427 (br), 3059, 3031, 2950, 2866, 2537, 1718, 1618, 1592, 1489, 1453, 1396, 1348, 1304, 1253, 1222, 1187, 1142, 1071, 1049, 973, 763, 745 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:9), 16.6 $^{\circ}C$): δ = 1.32 (qd, J = 12.6/3.9 Hz, 1 H; $NCH_2CH_2CH_{2,ax}$), 1.53 (qt, J = 13.0/3.7 Hz, 1 H; $NCH_2CH_{2,ax}CH_2$), 1.71 (dbr, J = 13.6 Hz, 1 H; $NCH_2CH_{2,eq}CH_2$), 1.86 (tbr, J = 12.0 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH_2CH_2$), 1.94–2.06 (m, 2 H; $NCH_{2,ax}CHCH_{2,eq}$), 2.22–2.31 (m, 2 H; $CHCHCH_2$), 2.31–2.43 (m, 3 H; $CHCHCH_2CH_2$; $CHC=O$), 2.81 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH_2CH_2$), 3.04 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 5.62 (s, 2 H; NCH_2C_{ar}), 6.03 (dt, J = 15.7/6.6 Hz, 1 H; $C_{ar}CHCH$), 6.35 (d, J = 15.8 Hz, 1 H; $C_{ar}CHCH$), 7.05 (dt, J = 9.5/2.0 Hz, 1 H; $FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}$), 7.11 (td, J = 8.6/2.5 Hz, 1 H; $FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.17 (dt, J = 7.8/1.2 Hz, 1 H; $FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 7.26–7.34 (m, 2 H; $CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH$), 7.41 (td, J = 8.0/5.9 Hz, 1 H; $FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.44–7.50 (m, 2 H; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$; $CH_{ar}C_{ar}CH$), 7.88 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:9), 18.4 $^{\circ}C$): δ = 25.18 ($NCH_2CH_2CH_2$), 28.82 ($NCH_2CH_2CH_2$), 30.45 ($CHCHCH_2$), 45.83 ($CHC=O$), 53.87 ($NCH_2CH_2CH_2$), 54.19 (NCH_2C_{ar}), 57.16 (NCH_2CH), 58.51 ($CHCHCH_2CH_2$), 115.66 (d, J_{CF} = 22.5 Hz; $FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}$), 116.60 (d, J_{CF} = 21.1 Hz; $FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 124.86 (d, J_{CF} = 3.0 Hz; $FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}$), 125.17 (CH_{tri}), 127.64 ($CH_{ar}C_{ar}CH$), 128.34 ($C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 128.41 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 129.72 ($C_{ar}CHCH$), 129.95 (CH_{ar}), 130.00 (CH_{ar}), 131.94 ($C_{ar}CHCH$), 132.04 (d, J_{CF} = 8.4 Hz; $FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 137.13 ($C_{ar}CHCH$), 138.48 (d, J_{CF} = 7.5 Hz; $FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}$), 147.49 ($C_{ar}CH_{tri}$), 163.80 (d, J_{CF} = 245.6 Hz; FC_{ar}), 183.48 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 457.2 ($[M+Na]^+$), 435.2 (100%, $[M+H]^+$), 301.1, 142.7, 103.4. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{25}H_{28}FN_4O_2$, 435.2196; found 435.2188.



(*RS*)-1-((*E*)-4-{2-[1-(4-Fluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179d).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124d (69 mg, 0.149 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 224 μ L, 0.447 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (64 mg, 99%).

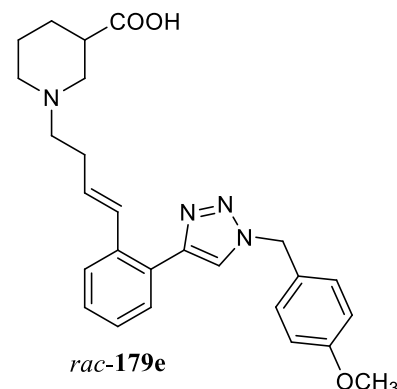


$R_f = 0.50$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427$ (br), 3061, 2533, 2570, 1718, 1605, 1511, 1450, 1388, 1348, 1301, 1224, 1159, 1071, 1050, 974, 769 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) ($v/v = 1:6$), 16.4 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.31$ (qd, $J = 12.4/3.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.52 (qbr, $J = 12.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.68 (dbr, $J = 13.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.84 (tbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.96 (dbr, $J = 12.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.04 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.13–2.31 (m, 3 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.31–2.43 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$; CHC=O), 2.76 (dbr, $J = 10.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.03 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 5.48 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 5.91 (dt, $J = 15.7/6.5$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.28 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.99 (tbr, $J = 8.7$ Hz, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.13–7.23 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.27 (dd, $J = 8.5/5.3$ Hz, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.35 (dbr, $J = 7.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.39 (dbr, $J = 7.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.72 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) ($v/v = 1:6$), 17.9 $^\circ\text{C}$): $\delta = 25.18$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.82 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.45 (CHCHCH_2), 45.83 (CHC=O), 53.87 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54.19 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 57.16 (NCH_2CH), 58.51 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 117.42 (d, $J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.43 (CH_{tri}), 128.25 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.93 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.97 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.46 (3 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.80 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.22 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 132.56 (d, $J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 137.54 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 147.96 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 164.18 (d, $J_{\text{CF}} = 245.1$ Hz; FC_{ar}), 184.00 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 457.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 435.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 263.3, 142.9, 102.3. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_2$, 435.2196; found 435.2187.

(*RS*)-1-((*E*)-4-{2-[1-(4-Methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179e).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124e (64 mg, 0.135 mmol) was dissolved in 1.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 203 μ L, 0.405 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (17 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (59 mg, 98%).

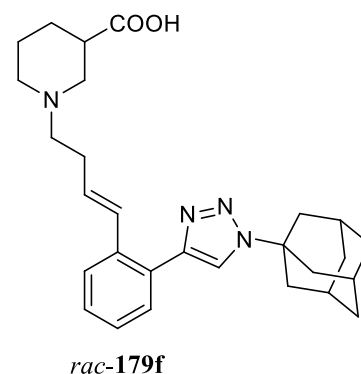
R_f = 0.40 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 (br), 3031, 3002, 2953, 2837, 2540, 1717, 1612, 1586, 1514, 1453, 1392, 1347, 1304, 1249, 1179, 1146, 1111, 1071, 1030, 974, 826, 769 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:9), 16.4 $^\circ\text{C}$): δ = 1.29 (qd, J = 12.7/3.6 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.50 (qbr, J = 12.9 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.67 (dbr, J = 13.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.75 (tbr, J = 12.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.92–2.01 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_{2,\text{eq}}$), 2.08–2.24 (m, 3 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.24–2.33 (m, 1 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.35 (tt, J = 11.8/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.72 (dbr, J = 10.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.01 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.69 (s, 3 H; CH_3), 5.40 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 5.89 (dt, J = 15.7/6.5 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.24 (d, J = 15.7 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.83 (dbr, J = 8.7 Hz, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.15–7.24 (m, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.34 (dbr, J = 7.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.39 (dd, J = 7.3/1.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.63 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:9), 18.0 $^\circ\text{C}$): δ = 25.84 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.45 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.03 (CHCHCH_2), 46.43 (CHC=O), 54.36 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54.93 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 56.76 (CH_3), 57.83 (NCH_2CH), 59.07 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 115.96 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.26 (CH_{tri}), 128.27 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.83 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 128.94 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.29 (CH or CH_{ar}), 130.41 (CH or CH_{ar}), 130.47 (CH or CH_{ar}), 131.35 (2 C; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.49 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 137.59 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 147.86 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 160.91 (OC_{ar}), 184.19 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 469.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 447.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 143.1, 103.3. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$, 447.1396; found 447.2386.



(*RS*)-1-((*E*)-4-[2-(1-Adamantan-1-yl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179f).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124f (44 mg, 0.090 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 135 μ L, 0.270 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (17 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (37 mg, 89%).

R_f = 0.53 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 (br), 3059, 2911, 2854, 2540, 1718, 1637, 1596, 1474, 1451, 1406, 1359, 1347, 1309, 1223,

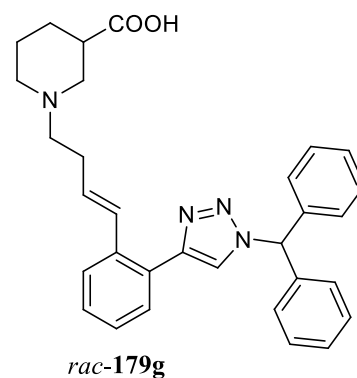


1185, 1156, 1102, 1076, 1058, 1017, 974, 764 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) ($v/v = 1:1$), 21.8 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.36$ (qd, $J = 13.0/4.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.62 (qt, $J = 13.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.75 (dbr, $J = 13.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.88 (sbr, 6 H; CHCH_2CH), 1.96–2.04 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.08 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.31 (sbr, 3 H; CHCH_2CN), 2.33 (sbr, 6 H; CH_2CN), 2.41 (tt, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.44–2.50 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.50–2.58 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.97 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.16 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 6.22 (dt, $J = 15.8/6.7$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.37 (td, $J = 7.5/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.41 (td, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.55 (dd, $J = 7.5/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.63 (dd, $J = 7.7/1.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 8.09 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) ($v/v = 1:1$), 22.3 $^\circ\text{C}$): $\delta = 25.58$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.16 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.70 (3 C; CHCH_2CN), 30.87 (CHCHCH_2), 36.62 (3 C; CHCH_2CH), 43.80 (3 C; CHCH_2CN), 46.08 (CHC=O), 54.51 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.75 (NCH_2CH), 59.26 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 61.46 (CHCH_2CN), 121.57 (CH_{tri}), 127.53 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.37 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.37 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.79 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 130.31 (CH or CH_{ar}), 130.35 (CH or CH_{ar}), 131.65 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 137.44 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 146.82 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.04 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 483.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 461.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 162.1, 102.5. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2$, 461.2917; found 461.2907.

(*RS*)-1-{(*E*)-4-[2-(1-Benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179g).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124g (70 mg, 0.134 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 202 μL , 0.403 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 44 h and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (56 mg, 85%).

$R_f = 0.51$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ (br), 3060, 3040, 3006, 2934, 2903, 2533, 1712, 1598, 1495, 1452, 1393, 1216, 1149, 1069, 1039, 972, 752, 698 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M



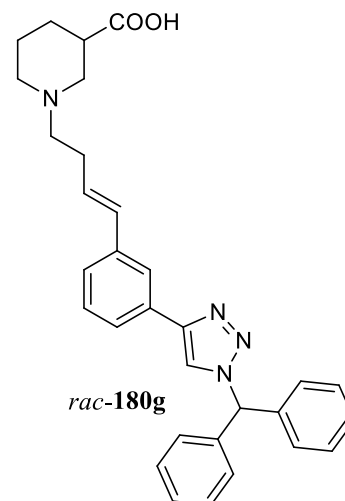
in D_2O) ($v/v = 9:1$), 16.5 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.42$ (qd, $J = 12.6/3.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.63 (qt, $J = 12.8/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.76 (dbr, $J = 13.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.95–2.08 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.13 (t, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34–2.42 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.42–2.52 (m, 3 H; CHC=O ; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.92 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.19 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 6.16 (dt, $J = 15.7/6.7$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.59 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.26–7.33 (m, 5 H; NCHC_{ar} ; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.33–7.40 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.40–7.49 (m, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.59 (dbr, $J = 7.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.63 (dbr, $J = 7.2$ Hz,

1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.93 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 9:1), 18.1 °C): δ = 25.85 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.38 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.19 (CHCHCH_2), 46.21 (CHC=O), 54.87 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 58.07 (NCH_2CH), 59.42 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 69.42 (NCHC_{ar}), 125.22 (CH_{tri}), 127.83 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 128.34 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.28 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.39 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.72 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.78 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.03 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.19 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.78 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 131.65 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 137.67 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 139.80 (2 C; NCHC_{ar}), 147.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 182.55 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 515.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 493.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 238.9, 162.3, 102.4. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$, 493.2604; found 493.2593.

(*RS*)-1-{(*E*)-4-[3-(1-Benzhydryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-180g).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-125g (30 mg, 0.058 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 87 μL , 0.174 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (18 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (22 mg, 78%).

R_f = 0.48 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3425 (br), 3059, 3030, 2975, 2535, 1719, 1608, 1495, 1452, 1400, 1262, 1219, 1183, 1145, 1106, 1075, 1043, 968, 799, 752, 729, 697, 643, 621, 603 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 2:1), 19.1 °C): δ = 1.35 (qd, J = 12.7/3.9 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$,_{ax}), 1.59 (qt, J = 12.9/3.7 Hz, 1 H; NCH_2CH_2 ,_{ax} CH_2), 1.74 (dbr, J = 13.5 Hz, 1 H; NCH_2CH_2 ,_{eq} CH_2), 1.93–2.03 (m, 2 H; NCH_2 ,_{ax} CH_2CH_2 ,_{eq}), 2.07 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_2 ,_{ax} CH), 2.40 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.42–2.53 (m, 4 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.94 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; NCH_2 ,_{eq} CH_2CH_2), 3.15 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; NCH_2 ,_{eq} CH), 6.30 (dt, J = 15.9/6.5 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.50 (d, J = 15.9 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.20–7.26 (m, 5 H; NCHC_{ar} ; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.37–7.46 (m, 8 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.61–7.65 (m, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.79 (sbr, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 8.22 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 2:1), 19.6 °C): δ = 25.52 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.12 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.74 (CHCHCH_2), 46.08 (CHC=O), 54.35 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.53 (NCH_2CH), 59.18 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 69.44 (NCHC_{ar}), 122.47 (CH_{tri}), 124.02 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 125.21 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.17 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 129.07 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.75 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.99 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.09 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.35 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.12 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.58 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 139.12 (2 C; NCHC_{ar}), 139.58 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 148.52 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.23 (C=O) ppm.

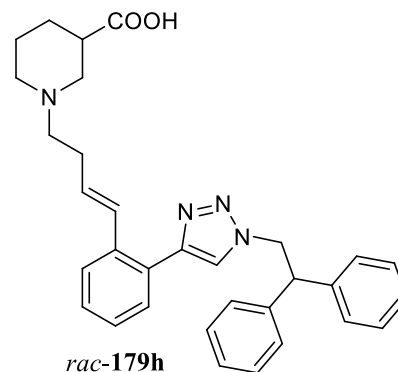


MS (CH⁺, CH₅⁺) *m/z* (%): 493.3 (100, [M+Na]⁺), 364.5 (13), 315.4 (23), 198.2 (17), 167.0 (64), 130.1 (17). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₃₁H₃₃N₄O₂, 493.2604; found 493.2593.

(*RS*)-1-((*E*)-4-{2-[1-(2,2-Diphenylethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179h).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124h (58 mg, 0.108 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 162 μL, 0.324 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (14 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (54 mg, 98%).

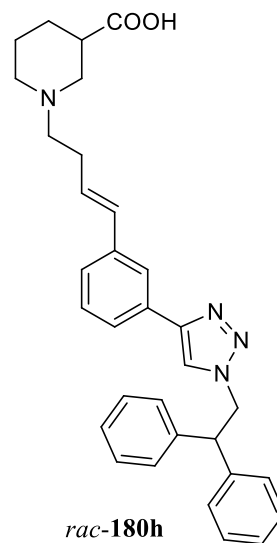
*R*_f = 0.44 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 (br), 3059, 3027, 2940, 2857, 2532, 1717, 1600, 1494, 1451, 1389, 1301, 1275, 1222, 1187, 1157, 1111, 1071, 1050, 974, 910, 840, 763, 737, 701, 681, 626, 614, 585, 540 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D₂O) (v/v = 1:1), 20.5 °C): δ = 1.31 (qd, *J* = 12.6/3.7 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.53 (qbr, *J* = 12.8 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.67 (dbr, *J* = 12.9 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.84 (tbr, *J* = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 1.97 (dbr, *J* = 11.5 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.05 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CHCH₂), 2.19–2.26 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.26–2.34 (m, 1 H; CHCHCH₂CH₂), 2.35–2.45 (m, 2 H; CHC=O; CHCHCH₂CH₂), 2.80 (dbr, *J* = 10.3 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.07 (dbr, *J* = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CHCH₂), 4.48 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H; NCH₂CHC_{ar}), 4.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H; NCH₂CHC_{ar}), 6.02 (dt, *J* = 15.6/6.8 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.15 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.40 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.08–7.17 (m, 11 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}; CH_{ar,ortho}; CH_{ar,meta}; CH_{ar,para}), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CHCH), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.40 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}CHCH) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D₂O) (v/v = 1:1), 21.8 °C): δ = 25.27 (NCH₂CH₂CH₂), 28.86 (NCH₂CH₂CH₂), 30.67 (CHCHCH₂), 45.85 (CHC=O), 52.65 (NCH₂CHC_{ar}), 53.79 (NCH₂CH₂CH₂), 55.07 (NCH₂CHC_{ar}), 57.42 (NCH₂CHCH₂), 58.72 (CHCHCH₂CH₂), 125.33 (CH_{tri}), 127.56 (CH_{ar}C_{ar}CHCH), 128.25 (3 C; CH_{ar,para}; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.54 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.65 (4 C; CH_{ar,ortho}), 129.59 (C_{ar}CHCH), 129.76 (4 C; CH_{ar,meta}), 129.84 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CHCH), 130.00 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 131.97 (C_{ar}CHCH), 136.93 (C_{ar}CHCH), 141.48 (2 C; NCH₂CHC_{ar}), 146.48 (C_{ar}CH_{tri}), 183.42 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) *m/z*: 529.3 ([M+H]⁺), 507.3 (100%, [M+H]⁺), 425.3, 242.3. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₃₅N₄O₂, 507.2760; found 507.2760.



(*RS*)-1-((*E*)-4-{3-[1-(2,2-Diphenylethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-180h).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-**125h** (73 mg, 0.137 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 205 μ L, 0.410 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (18 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (54 mg, 78%).

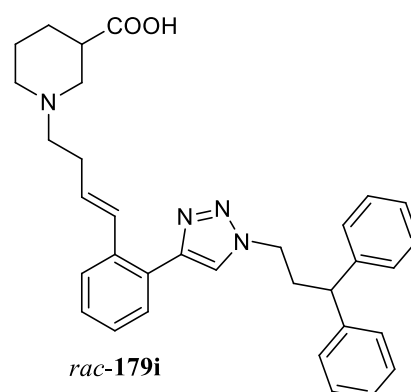
R_f = 0.42 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 (br), 3127, 3059, 3027, 2941, 2617, 2653, 1712, 1599 (breit), 1494, 1451, 1399, 1311, 1219, 1143, 1083, 1049, 967, 910, 866, 787, 736, 698 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 9:1), 16.7 $^\circ\text{C}$): δ = 1.41 (qd, J = 12.8/4.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.65 (qt, J = 12.8/3.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.77 (dbr, J = 13.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.96–2.09 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.11 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_2$), 2.42–2.59 (m, 5 H; CHC=O ; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.98 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.29 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CHCH}_2$), 4.77 (t, J = 8.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 5.13 (d, J = 8.0 Hz, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 6.34 (dt, J = 15.7/6.5 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.51 (d, J = 15.8 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.37–7.46 (m, 10 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.53–7.56 (m, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.73 (sbr, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 8.11 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 9:1), 19.9 $^\circ\text{C}$): δ = 25.99 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.50 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.18 (CHCHCH_2), 46.33 (CHC=O), 53.02 ($\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 54.94 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.56 ($\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 58.15 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 59.76 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 122.83 (CH_{tri}), 124.13 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 125.15 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 126.92 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 128.15 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.04 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.76 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.86 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.08 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.77 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.95 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 139.68 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 142.19 (2 C; NCHC_{ar}), 148.26 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 182.70 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 529.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 507.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 479.3. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$, 507.2760; found 507.2760.



(*RS*)-1-((*E*)-4-{2-[1-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179i).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-**124i** (47 mg, 0.075 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 112 μ L, 0.224 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (17 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (31 mg, 80%).

R_f = 0.43 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3411 (br), 3134, 3058, 3025, 2932, 2866, 2533, 1719, 1638, 1599, 1493, 1451, 1376,

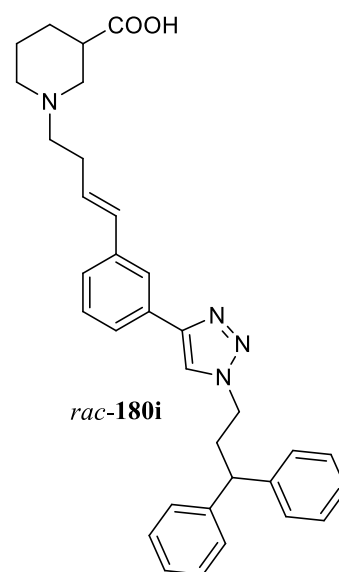


1299, 1274, 1217, 1183, 1145, 1112, 1072, 972, 762, 703 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:1), 22.9 $^\circ\text{C}$): δ = 1.25 (qd, J = 12.7/3.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.46 (qbr, J = 12.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.58 (dbr, J = 12.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.69 (tbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.94 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 1.98 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.21–2.30 (m, 3 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.34 (tt, J = 11.8/3.6 Hz, 1 H; CHC=O), 2.38–2.46 (m, 3 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.68 (dbr, J = 10.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.02 (dbr, J = 11.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.64 (t, J = 7.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2 H; NNCH_2), 6.08 (dt, J = 15.7/6.7 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.54 (d, J = 15.5 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.96–7.02 (m, 6 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 4 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.49 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:1), 23.3 $^\circ\text{C}$): δ = 25.29 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.86 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.72 (CHCHCH_2), 36.09 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 45.82 (CHC=O), 49.11 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 49.71 (NNCH_2), 53.75 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.49 (NCH_2CH), 58.75 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 124.79 (CH_{tri}), 127.54 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 127.65 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 128.30 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.43 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.74 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.61 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.81 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 129.93 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.10 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.85 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 137.04 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 144.40 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 147.11 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.30 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 543.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 521.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 371.2, 222.6. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2$, 521.2917; found 521.2908.

(*RS*)-1-((*E*)-4-{3-[1-(3,3-Diphenylpropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-180i).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-125i (65 mg, 0.118 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 177 μL , 0.354 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (17 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (60 mg, 97%).

R_f = 0.43 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 (br), 3059, 3026, 2936, 2536, 1718, 1599, 1493, 1451, 1396, 1310, 1221, 1147, 1080, 1051, 968, 910, 865, 789, 754, 730, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 9:1), 21.7 $^\circ\text{C}$): δ = 1.41 (qd, J = 12.8/4.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.66 (qt, J = 13.0/3.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.77 (dp, J = 13.5/3.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.99–2.08 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.12 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.46 (tt, J = 11.8/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.50–2.55 (m, 2 H; CHCHCH_2), 2.55–2.61 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$),



2.79 (q, $J = 7.8$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 3.00 (d_{br}, $J = 10.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.24 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.02 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 4.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 6.39 (dt, $J = 15.8/6.7$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.21 (tt, $J = 6.6/2.1$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.30–7.36 (m, 8 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.38–7.41 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.65–7.69 (m, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.84 (s_{br}, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 8.28 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 9:1), 22.8 °C): $\delta = 25.97$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.49 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.19 (CHCHCH_2), 36.76 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 46.35 ($\text{CHC}=\text{O}$), 49.78 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 50.20 (NNCH_2), 54.93 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 58.11 (NCH_2CH), 58.76 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 122.50 (CH_{tri}), 124.29 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 125.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.00 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 127.60 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 128.84 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.70 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.90 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.14 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.86 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 132.01 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 139.76 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 145.08 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$), 148.76 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 182.70 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 543.3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 521.3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 493.3, 222.6. HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2$, 521.2917; found 521.2908.

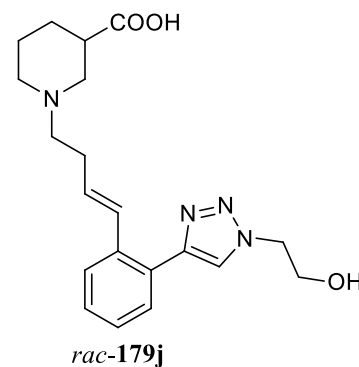
(*RS*)-1-((*E*)-4-{2-[1-(2-Hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179j).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124j (35 mg, 0.088 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 132 μL , 0.264 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 36 h and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (29 mg, 89%).

$R_f = 0.28$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3426$ (br), 2949, 2865, 1710, 1594, 1450, 1390, 1304, 1221, 1150, 1073, 972, 873, 771, 746 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 15.8 °C, MeOH):

$\delta = 1.29$ (qd, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.51 (qt, $J = 13.1/3.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73 (d_{br}, $J = 13.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.90–1.96 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 1.96 (td, $J = 12.2/2.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.01 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.32–2.41 (m, 3 H; $\text{CHC}=\text{O}$; CHCHCH_2), 2.48 (dd, $J = 8.7/6.8$ Hz, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.90 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.06 (d_{br}, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.03 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; CH_2OH), 4.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.20 (dt, $J = 15.8/6.9$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.39 (td, $J = 7.5/1.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.44 (td, $J = 7.6/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.55 (dd, $J = 7.6/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.63 (d_{br}, $J = 7.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 8.04 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.9 °C, MeOH): $\delta = 24.23$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.95 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.61 (CHCHCH_2), 45.04 ($\text{CHC}=\text{O}$),

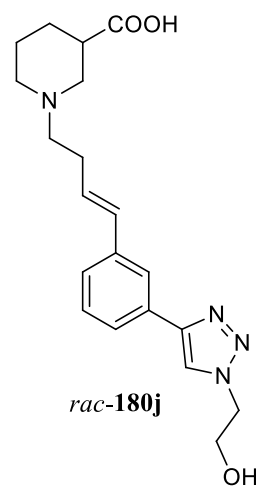


52.77 (CH₂CH₂OH), 52.99 (NCH₂CH₂CH₂), 55.84 (NCH₂CH), 57.46 (CHCHCH₂CH₂), 60.37 (CH₂OH), 125.35 (CH_{tri}), 126.73 (CH_{ar}C_{ar}CH), 127.65 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.73 (C_{ar}CHCH), 129.36 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 129.47 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 131.74 (C_{ar}CHCH), 136.50 (C_{ar}CHCH), 146.17 (C_{ar}CH_{tri}), 183.69 (C=O) ppm. MS (ESI+) *m/z*: 393.2 ([M+Na]⁺), 371.2 (100%, [M+H]⁺), 213.1, 142.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₇N₄O₃, 371.2083; found 371.2077.

(*RS*)-1-((*E*)-4-{3-[1-(2-Hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}but-3-en-1-yl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-180j).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-**125j** (57 mg, 0.143 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 215 μL, 0.430 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 36 h and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (15 mg, 28%).

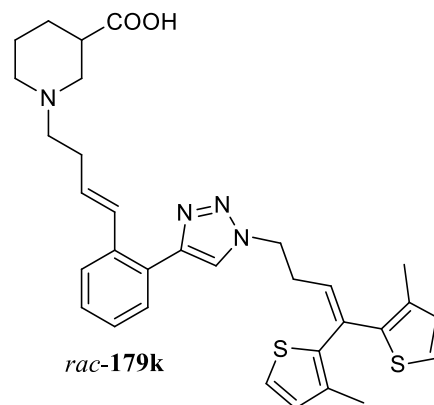
R_f = 0.28 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414 (br), 3133, 2949, 2870, 2542, 1717, 1589, 1452, 1393, 1304, 1276, 1222, 1147, 1123, 1078, 968, 909, 869, 792, 694 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.8 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.30 (qd, *J* = 12.7/3.7 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.51 (qt, *J* = 13.4/4.0 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.72 (dbr, *J* = 13.9 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.90–2.00 (m, 2 H; NCH_{2,ax}CH₂CH_{2,eq}), 2.05 (t, *J* = 11.3 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.31–2.40 (m, 3 H; CHC=O; CHCHCH₂), 2.42–2.48 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.89 (dbr, *J* = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.06 (dbr, *J* = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.00 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H; CH₂OH), 4.50 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H; CH₂CH₂OH), 6.20 (dt, *J* = 15.8/6.8 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.31 (dbr, *J* = 7.8 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H; C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.53 (dbr, *J* = 7.5 Hz, 1 H; C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.58 (sbr, 1 H; C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 8.15 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 22.7 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.59 (NCH₂CH₂CH₂), 28.30 (NCH₂CH₂CH₂), 29.81 (CHCHCH₂), 45.32 (CHC=O), 53.18 (CH₂CH₂OH), 53.40 (NCH₂CH₂CH₂), 56.32 (NCH₂CH), 57.99 (CHCHCH₂CH₂), 60.72 (CH₂OH), 123.04 (CH_{tri}), 123.54 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 124.77 (C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 126.66 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 129.95 (C_{ar}CHCH), 130.02 (C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.35 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 130.84 (C_{ar}CHCH), 138.76 (C_{ar}CHCH), 147.82 (C_{ar}CH_{tri}), 183.85 (C=O) ppm. MS (ESI+) *m/z*: 393.2 ([M+Na]⁺), 371.2 (100%, [M+H]⁺), 343.2, 213.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₇N₄O₃, 371.2083; found 371.2076.



(*RS*)-1-[(*E*)-4-(2-{1-[4,4-Bis(3-methylthiophen-2-yl)but-3-en-1-yl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179k).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124k (54 mg, 0.090 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 135 μ L, 0.270 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (47 mg, 91%).

$R_f = 0.43$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433$ (br), 3099, 3059, 2944, 2924, 2860, 1711, 1596, 1478, 1449, 1381, 1366, 1299, 1273, 1222, 1184, 1154, 1130, 1111, 1071, 1042, 1004, 972, 932, 874, 834, 806, 763, 715, 679, 632 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz,

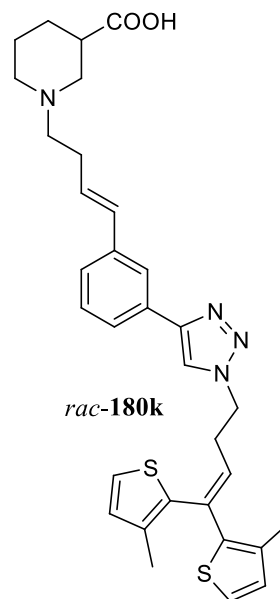


MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) ($v/v = 1:1$), 19.2 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.37$ (qd, $J = 12.8/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.60 (qt, $J = 13.0/3.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73 (dbr, $J = 13.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.88–1.93 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.90 (s, 3 H; CH_3), 1.91 (s, 3 H; CH_3), 2.01 (dbr, $J = 13.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.07 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.33–2.45 (m, 3 H; CHC=O ; CHCHCH_2), 2.45–2.55 (m, 2 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.81 (q, $J = 6.7$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.89 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.14 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 6.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.20 (dt, $J = 15.6/6.9$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.64 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 6.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.34 (td, $J = 7.6/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.39 (td, $J = 7.6/1.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.55 (dd, $J = 7.6/1.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.62 (dd, $J = 7.8/1.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.90 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) ($v/v = 1:1$), 18.6 $^\circ\text{C}$): $\delta = 14.53$ (CH_3), 15.01 (CH_3), 24.71 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.26 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.05 (CHCHCH_2), 31.69 (NNCH_2CH_2), 46.19 (CHC=O), 50.82 (NNCH_2), 54.45 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.88 (NCH_2CH), 59.31 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 124.48 (SCH_{ar}), 124.85 (CH_{tri}), 125.93 (SCH_{ar}), 127.58 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.32 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.20 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.81 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 130.31 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.44 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.79 (CH or CH_{ar}), 130.85 (CH or CH_{ar}), 131.79 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 132.07 ($\text{SC}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 132.29 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 135.27 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 135.47 (SC_{ar}), 136.95 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 137.45 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 139.83 (SC_{ar}), 147.57 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.00 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 595.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 573.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 445.3, 425.3. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 573.2358; found 573.2352.

(*RS*)-1-[(*E*)-4-(3-{1-[4,4-Bis(3-methylthiophen-2-yl)but-3-en-1-yl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}phenyl)but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-180k).

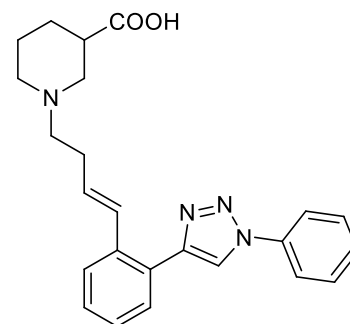
According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-**125k** (73 mg, 0.121 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 182 μ L, 0.364 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (68 mg, 98%).

R_f = 0.41 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 (br), 3100, 3059, 2945, 2862, 2524, 1717, 1609, 1587, 1451, 1381, 1367, 1273, 1223, 1148, 1128, 1079, 1047, 1004, 967, 931, 908, 865, 834, 790, 715, 695, 631 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:3), 18.6 $^\circ\text{C}$): δ = 1.39 (qd, J = 12.7/4.0 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.64 (qt, J = 12.9/3.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.76 (dp, J = 13.5/3.6 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.92 (sbr, 6 H; CH_3), 1.97–2.05 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.11 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.43 (tt, J = 11.9/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.47–2.60 (m, 4 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.81 (q, J = 6.8 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.98 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.19 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.58 (t, J = 6.5 Hz, 2 H; NNCH_2), 6.04 (t, J = 7.3 Hz, 1 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.33 (dt, J = 15.7/6.5 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.54 (d, J = 15.8 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.77 (d, J = 5.1 Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 6.86 (d, J = 5.1 Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.13 (d, J = 5.1 Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.36–7.42 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.64 (dt, J = 7.0/1.8 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.80 (t, J = 1.7 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 8.08 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:3), 19.3 $^\circ\text{C}$): δ = 14.56 (CH_3), 14.99 (CH_3), 25.61 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.10 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.85 (CHCHCH_2), 31.45 (NNCH_2CH_2), 45.98 (CHC=O), 50.78 (NNCH_2), 54.49 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.75 (NCH_2CH), 59.40 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 121.93 (CH_{tri}), 124.11 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 124.22 (SCH_{ar}), 125.19 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.73 (SCH_{ar}), 126.90 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 129.76 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.06 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.36 ($\text{SC}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 130.65 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.44 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.68 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 132.01 ($\text{SC}_{\text{ar}}\text{CCH}$), 132.12 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 135.25 (C_{ar}), 135.28 (C_{ar}), 136.88 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 139.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 139.64 (SC_{ar}), 148.62 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 182.82 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 595.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 573.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 425.3, 229.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$, 573.2358; found 573.2355.



(*RS*)-1-[(*E*)-4-[2-(1-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179m).

According to **GP-6**, ethyl ester *rac*-124m (27 mg, 0.063 mmol) was dissolved in 0.5 mL EtOH and NaOH (2 M, 94 μ L, 0.188 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (25 mg, 99%).

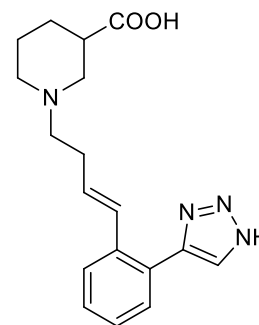


rac-179m

$R_f = 0.40$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430$ (br), 3060, 2926, 2844, 1718, 1701, 1685, 1654, 1647, 1636, 1618, 1597, 1560, 1541, 1506, 1458, 1396, 1227, 1128, 1041, 992, 972, 761, 691, 668 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:1), 16.1 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.32$ (qd, $J = 12.7/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.55 (qt, $J = 13.0/3.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.72 (dbr, $J = 13.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.90–2.00 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.05 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.38 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.39–2.55 (m, 4 H; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.92 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.11 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 6.20 (dt, $J = 15.7/6.6$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.66 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 7.38 (td, $J = 7.5/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.43 (td, $J = 7.6/1.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.56–7.63 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.63–7.65 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.81–7.85 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 8.45 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:1), 17.8 $^\circ\text{C}$): $\delta = 25.34$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.95 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.76 (CHCHCH_2), 45.96 ($\text{CHC}=\text{O}$), 54.08 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.38 (NCH_2CH), 58.86 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 121.64 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 123.17 (CH_{tri}), 127.66 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 128.29 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.48 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.90 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.20 (CH_{ar}), 130.29 (CH_{ar}), 130.56 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 131.09 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 132.17 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 137.40 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 137.49 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 148.18 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.41 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 403.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 385.1, 315.5, 274.0, 177.0, 130.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$, 403.2134; found 403.2126.

(*RS*)-1-[(*E*)-4-[2-(1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-179n).

To the starting material *rac*-124g (100 mg, 0.192 mmol), aqueous HCl (2 M, 2.9 mL, 5.8 mmol, ~ 30 eq) was added. Heating to reflux for 5 h and work-up (analog to **GP-6**) gave a white lyophilisate (32 mg, 51%).



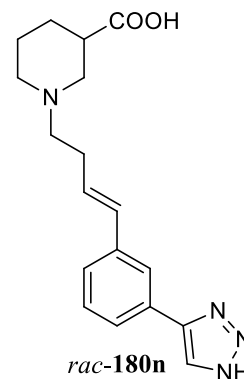
rac-179n

$R_f = 0.34$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3441$ (br), 2938, 1701, 1685, 1591, 1507, 1438, 1395, 1213, 1116, 1072, 967, 765, 668 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.3 $^\circ\text{C}$, MeOH): $\delta = 1.33$ (qd, $J = 12.7/3.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.54 (qt, $J = 12.9/3.5$ Hz, 1 H;

NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.76 (d_{br}, J = 13.5 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.92–2.01 (m, 2 H; NCH_{2,ax}CH₂CH_{2,eq}), 2.06 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.34–2.45 (m, 3 H; CHC=O; CHCHCH₂), 2.45–2.57 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.93 (d_{br}, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.09 (d_{br}, J = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 6.17 (dt, J = 15.8/6.8 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.66 (d, J = 15.9 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.32–7.39 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.55–7.59 (m, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.59–7.63 (m, 1 H; CH_{ar}C_{ar}CH), 7.69 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 18.1 °C, MeOH): δ = 25.11 (NCH₂CH₂CH₂), 28.80 (NCH₂CH₂CH₂), 30.48 (CHCHCH₂), 45.87 (CHC=O), 53.68 (NCH₂CH₂CH₂), 56.93 (NCH₂CH), 58.53 (CHCHCH₂CH₂), 127.14 (CH_{ar}C_{ar}CH), 128.23 (CH_{ar}), 128.56 (CH_{ar}), 130.09 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 130.71 (CH), 130.79 (CH), 131.88 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 132.68 (CH_{tri}), 136.67 (C_{ar}CHCH), 144.81 (C_{ar}CH_{tri}), 184.16 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 349.2 ([M+Na]⁺), 327.2 (100%, [M+H]⁺), 299.2, 142.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₃N₄O₂, 327.1821; found 327.1814.

(*RS*)-1-{(*E*)-4-[3-(1*H*-1,2,3-Triazol-4-yl)phenyl]but-3-en-1-yl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-180n).

To the starting material *rac*-125g (52 mg, 0.100 mmol), aqueous HCl (2 M, 1.5 mL, 3.0 mmol, ~ 30 eq) was added. Heating to reflux for 5 h and work-up (analog to **GP-6**) gave slightly yellow lyophilisate (28 mg, 86%).



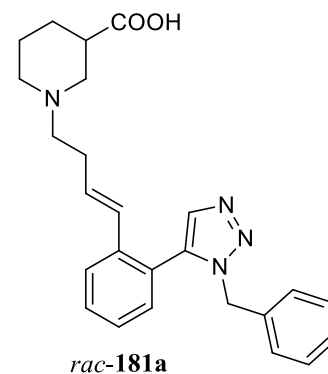
R_f = 0.32 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 (br), 3127, 2940, 2860, 1590, 1469, 1450, 1393, 1306, 1212, 1086, 970, 909, 793, 694 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 19.2 °C, MeOH): δ = 1.34 (qd, J = 12.5/2.8 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.56 (q_{br}, J = 12.0 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.77 (d_{br}, J = 13.2 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.93–2.05 (m, 2 H; NCH_{2,ax}CH₂CH_{2,eq}), 2.09 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.40 (t_{br}, J = 11.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.43–2.51 (m, 2 H; CHCHCH₂), 2.51–2.60 (m, 2 H; CHCHCH₂CH₂), 2.96 (d_{br}, J = 10.8 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.13 (d_{br}, J = 10.8 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 6.36 (dt, J = 15.9/6.7 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 6.56 (d, J = 15.9 Hz, 1 H; C_{ar}CHCH), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1 H; C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1 H; C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.81 (s_{br}, 1 H; C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 7.97 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.8 °C, MeOH): δ = 25.17 (NCH₂CH₂CH₂), 28.85 (NCH₂CH₂CH₂), 30.40 (CHCHCH₂), 45.92 (CHC=O), 53.88 (NCH₂CH₂CH₂), 56.96 (NCH₂CH), 58.70 (CHCHCH₂CH₂), 123.84 (C_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 125.11 (C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 125.32 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH), 129.64 (CH_{tri}), 129.82 (C_{ar}CHCH), 130.22 (C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.70 (C_{ar}CHCH), 133.92 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 139.10 (C_{ar}CHCH), 146.14 (C_{ar}CH_{tri}),

183.98 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 349.2 ($[M+Na]^+$), 327.2 (100%, $[M+H]^+$), 299.2, 170.1. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{18}H_{23}N_4O_2$, 327.1821; found 327.1817.

(*RS*)-1-[(*E*)-4-[2-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-181a).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-143a (61 mg, 0.137 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 206 μ L, 0.412 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (52 mg, 91%).

R_f = 0.44 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 (br), 3058, 3030, 2934, 2856, 2676, 1724, 1626, 1541, 1497, 1473, 1437, 1355, 1330, 1290, 1258, 1240, 1183, 1113, 1076, 1014, 973, 913, 827, 761, 722, 693 cm^{-1} .



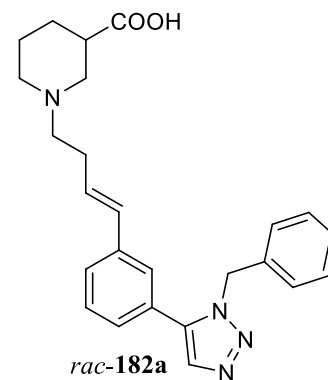
1H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 3:1), 18.1 $^{\circ}C$): δ = 1.34 (qd, J = 12.8/4.1 Hz, 1 H; $NCH_2CH_2CH_{2,ax}$), 1.57 (qt, J = 13.2/4.0 Hz, 1 H; $NCH_2CH_{2,ax}CH_2$), 1.75 (dp, J = 13.6/2.9 Hz, 1 H; $NCH_2CH_{2,eq}CH_2$), 1.94 (td, J = 12.1/2.8 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH_2CH_2$), 1.99 (dbr, J = 13.4 Hz, 1 H; $NCH_2CHCH_{2,eq}$), 2.03 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.20–2.27 (m, 2 H; $CHCHCH_2$), 2.30–2.41 (m, 3 H; $CHC=O$; $CHCHCH_2CH_2$), 2.88 (dbr, J = 11.0 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH_2CH_2$), 3.07 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 5.43 (s, 2 H; NCH_2C_{ar}), 5.84 (d, J = 15.8 Hz, 1 H; $C_{ar}CHCH$), 6.12 (dt, J = 15.7/6.9 Hz, 1 H; $C_{ar}CHCH$), 6.91–6.88 (m, 2 H; $CH_{ar,ortho}$), 7.14 (dd, J = 7.7/1.2 Hz, 1 H; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.26–7.22 (m, 2 H; $CH_{ar,meta}$), 7.31–7.26 (m, 1 H; $CH_{ar,para}$), 7.36 (td, J = 7.6/1.2 Hz, 1 H; $CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 7.53 (td, J = 7.8/1.2 Hz, 1 H; $CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH$), 7.67 (dd, J = 8.1/1.3 Hz, 1 H; $CH_{ar}C_{ar}CH$), 7.75 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 3:1), 19.7 $^{\circ}C$): δ = 25.44 ($NCH_2CH_2CH_2$), 29.02 ($NCH_2CH_2CH_2$), 30.68 ($CHCHCH_2$), 46.03 ($CHC=O$), 53.10 (NCH_2C_{ar}), 54.18 ($NCH_2CH_2CH_2$), 57.44 (NCH_2CH), 58.80 ($CHCHCH_2CH_2$), 124.88 ($C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 126.97 ($CH_{ar}C_{ar}CH$), 128.25 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 128.35 ($CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}$), 128.72 (2 C; $CH_{ar,ortho}$), 129.42 ($CH_{ar,para}$), 129.66 (2 C; $CH_{ar,meta}$), 131.58 (2 C; $CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH$; $CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 132.74 ($C_{ar}CHCH$), 134.98 (CH_{tri}), 135.59 (NCH_2C_{ar}), 138.37 ($C_{ar}CH_{tri}$), 138.63 ($C_{ar}CHCH$), 183.24 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 417.2 (100%, $[M+H]^+$), 221.2, 132.9. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{25}H_{29}N_4O_2$, 417.2291; found 417.2285.

(*RS*)-1-[(*E*)-4-[3-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)phenyl]but-3-en-1-yl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-182a).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-144a (33 mg, 0.074 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 111 μ L, 0.222 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (30 mg, 97%).

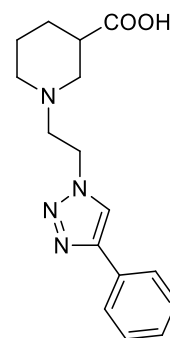
R_f = 0.42 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 (br), 3031, 2943, 2863, 2616, 2537, 1718, 1605, 1586, 1497, 1474, 1454, 1399, 1310, 1276, 1243, 1218, 1188, 1126, 1076, 1029, 979, 908, 834, 792, 728, 696 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 3:1), 21.4 $^\circ\text{C}$): δ = 1.35 (qd, J = 12.8/4.0 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.58 (qt, J = 13.0/3.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.76 (dbr, J = 13.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.94–2.02 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CHCH}_{2,\text{eq}}$), 2.07 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.35–2.48 (m, 5 H; CHC=O ; $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 2.93 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.12 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 5.61 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 6.03 (dt, J = 15.8/6.6 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.39 (d, J = 15.9 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 6.97–7.01 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.18 (sbr, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.22 (dbr, J = 7.6 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.28–7.33 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.44 (dbr, J = 7.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 7.75 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 3:1), 20.8 $^\circ\text{C}$): δ = 25.33 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.94 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.47 (CHCHCH_2), 45.97 (CHC=O), 52.86 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 54.12 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.26 (NCH_2CH), 58.85 ($\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2$), 126.63 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 127.17 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.70 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.27 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.57 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}$), 129.29 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.91 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.42 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.76 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 130.85 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 134.01 (CH_{tri}), 136.48 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{ar}}$), 138.38 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CHCH}$), 139.90 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.47 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 439.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 417.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 389.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$, 417.2291; found 417.2284.



(*RS*)-1-[2-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-183a).

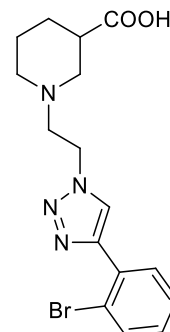
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-128a (61 mg, 0.186 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 277 μ L, 0.554 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (55 mg, 99%).

*rac*-183a

$R_f = 0.51$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433$ (br), 3133, 3084, 3061, 3031, 2945, 2862, 2813, 2526, 1712, 1608, 1589, 1484, 1467, 1444, 1389, 1364, 1301, 1228, 1198, 1159, 1078, 1045, 1027, 973, 947, 916, 864, 766, 696 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.2 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.29$ (qd, $J = 12.7/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50 (qt, $J = 12.6/3.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.67–1.75 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.94 (dbr, $J = 13.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.00 (td, $J = 12.3/3.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.12 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.36 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.78–2.85 (m, 3 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; NNCH_2CH_2), 3.02 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.36–7.41 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.45 (tbr, $J = 7.4$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.64 (dbr, $J = 7.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 8.06 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.6 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.56$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.12 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.29 (CHC=O), 47.61 (NNCH_2), 53.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.34 (NCH_2CH), 57.40 (NNCH_2CH_2), 122.72 (CH_{tri}), 126.09 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.36 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.78 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 129.92 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.88 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.96 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 323.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 301.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 273.2, 227.2, 156.1, 129.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$, 301.1665; found 301.1659.

(*RS*)-1-{2-[4-(2-bromophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-183r).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-128r (68 mg, 0.167 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 250 μ L, 0.501 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (17 h) and subsequent work-up yielded a slightly red solid (52 mg, 82%).

*rac*-183r

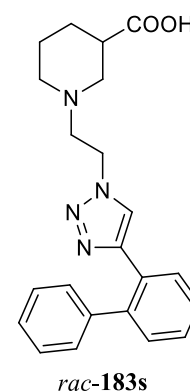
$R_f = 0.48$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431$ (br), 3148, 3061, 2941, 2857, 2811, 1711, 1593, 1466, 1419, 1396, 1359, 1300, 1227, 1195, 1160, 1118, 1087, 1048, 1025, 972, 949, 864, 816, 760, 726, 659 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.2 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.28$ (qd, $J = 12.7/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.50 (qt, $J = 13.3/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.70 (dbr, $J = 13.6$ Hz, $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.93 (dbr, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.00 (td, $J = 12.0/2.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.12 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.36 (tt, $J = 12.0/3.6$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.80 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H;

$\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.83–2.93 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 3.01 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.51 (t_{br}, $J = 7.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.26 (td, $J = 7.7/1.7$ Hz, 1 H; $\text{BrC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.41 (td, $J = 7.7/1.2$ Hz, 1 H; $\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.63 (dd, $J = 7.8/1.5$ Hz, 1 H; $\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.66 (dd, $J = 8.0/1.0$ Hz, 1 H; $\text{BrC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.35 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.1 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.63$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.34 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.83 (NNCH_2), 53.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.39 (NCH_2CH), 57.52 (NNCH_2CH_2), 121.79 (BrC_{ar}), 125.66 (CH_{tri}), 128.57 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.62 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 130.89 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.98 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.19 ($\text{BrC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 145.95 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.62 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 381/379 (33, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 260 (11), 224 (11), 174 (56), 172 (24), 156 (100), 142 (52), 130 (22). HRMS (ESI^+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}_2$, 379.0770; found 379.0770.

(*RS*)-1-{2-[4-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-183s).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-128s (69 mg, 0.171 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 256 μL , 0.512 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (21 h) and subsequent work-up yielded a white solid (56 mg, 87%).

$R_f = 0.50$ (EtOAc/MeOH 1:2). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430$ (br), 3142, 3056, 3025, 2941, 2857, 2811, 1714, 1597, 1498, 1475, 1446, 1394, 1360, 1302, 1223, 1191, 1160, 1112, 1075, 1049, 1008, 971, 865, 810, 766, 745, 702, 669, 616, 562 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.8 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 1.20$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.38 (qt, $J = 13.0/3.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.56 (d_{br}, $J = 13.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.73 (td, $J = 12.0/2.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89 (d_{br}, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.01 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.28 (tt, $J = 12.0/2.4$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.46 (d_{br}, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.48–2.55 (m, 1 H; NNCH_2CH_2), 2.57–2.64 (m, 1 H; NNCH_2CH_2), 2.88 (d_{br}, $J = 11.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.15–4.28 (m, 2 H; NNCH_2), 6.72 (s, 1 H; CH_{tri}), 6.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.20–7.25 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.4 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.66$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.08 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.19 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.55 (NNCH_2), 53.28 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.35 (NCH_2CH), 57.54 (NNCH_2CH_2), 124.46 (CH_{tri}), 128.20 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 128.54 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.66 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.10 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 129.15 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.37 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.62 (2 C;



$\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.77 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 141.06 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 141.20 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 146.82 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.40 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 377 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 368 (16), 349 (20), 156 (69), 142 (83), 130 (11). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 377.1978; found 377.1975.

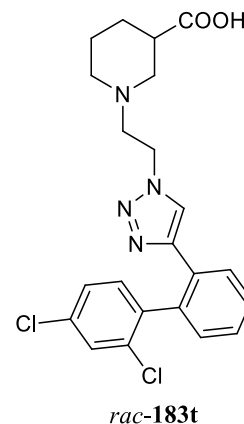
1-{2-[4-(2',4'-Dichloro-1,1'-biphenyl-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-183t).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-128t (48 mg, 0.101 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 152 μL , 0.304 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (35 mg, 78%).

R_f = 0.62 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3382 (br), 2957, 2534, 1720, 1587, 1551, 1464, 1377, 1219, 1101, 1082, 1066, 1004, 972, 867, 813, 759 cm^{-1} .

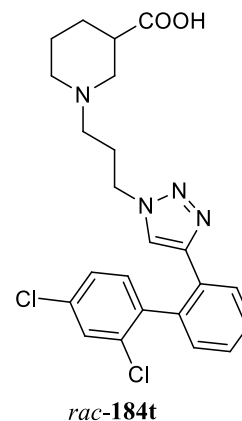
^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 1:2), 22.0 $^\circ\text{C}$):

δ = 1.34 (qd, J = 12.8/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.46–1.57 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.68–1.75 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.92–2.02 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.15 (td, J = 11.3/3.9 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.31–2.39 (m, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.66–2.72 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.72–2.83 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 3.04 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.42–4.53 (m, 2 H; NNCH_2), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1 H; CH_{tri}), 7.27–7.33 (m, 2 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.46 (ddd, J = 8.2/2.1/1.0 Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.51–7.56 (m, 2 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.59 (td, J = 7.6/1.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.87 (ddd, J = 7.8/3.2/1.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 1:2), 22.4 $^\circ\text{C}$): δ = 25.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.94 (d; $\text{CHC}=\text{O}$), 48.34 (d; NNCH_2), 54.26 (d; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.50 (NCH_2CH), 58.48 (NNCH_2CH_2), 124.17 (CH_{tri}), 128.59 (d; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.51 (d; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 129.69 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.91 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.43 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.29 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 133.67 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.79 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 135.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 137.85 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 139.63 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.15 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 182.89 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI $^+$) m/z : 469/467 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 447/445 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 417, 409. HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, 445.1198; found 445.1196.



(*RS*)-1-[3-[4-(2',4'-Dichloro-1,1'-biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-184t).

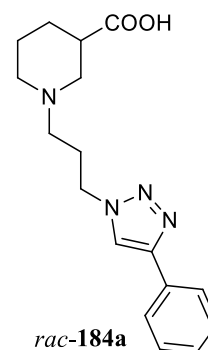
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-129t (51 mg, 0.105 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 157 μ L, 0.314 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (40 mg, 83%).



$R_f = 0.43$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3143$ (br), 3060, 2942, 2856, 1712, 1587, 1552, 1494, 1465, 1377, 1303, 1224, 1160, 1101, 1080, 1066, 1004, 972, 866, 813, 759 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD ($v/v = 1:2$), 22.0 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.34$ (qd, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.55 (qbr, $J = 13.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.76 (dbr, $J = 13.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (tbr, $J = 11.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.93–2.03 (m, 4 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$; NNCH_2CH_2), 2.07–2.21 (m, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.36 (tt, $J = 12.1/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.79 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.03 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.26–4.42 (m, 2 H; NNCH_2), 7.12 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H; CH_{tri}), 7.24–7.28 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.42–7.46 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 7.50–7.55 (m, 2 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.59 (td, $J = 7.7/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD ($v/v = 1:2$), 22.0 $^\circ\text{C}$): $\delta = 25.27$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.38 (NNCH_2CH_2), 28.80 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.86 ($\text{CHC}=\text{O}$), 49.58 (NNCH_2), 54.27 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.92 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.27 (NCH_2CH), 124.05 (CH_{tri}), 128.59 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.43 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.80 (CH_{ar}), 129.92 (CH_{ar}), 130.14 (2 C; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.19 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 133.58 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.47 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 135.21 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 137.80 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 139.28 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.09 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.30 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 481.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 459.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 126.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, 459.1355; found 459.1352.

(*RS*)-1-[3-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-184a).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-129a (86 mg, 0.251 mmol) was dissolved in 2.0 mL EtOH and NaOH (2 M, 377 μ L, 0.753 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (13 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (73 mg, 93%).



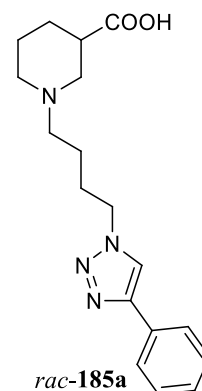
$R_f = 0.30$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427$ (br), 3132, 2952, 2670, 2546, 1720, 1637, 1466, 1450, 1395, 1300, 1275, 1225, 1082, 1048, 1026, 972, 924, 806, 768, 696 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.2 $^\circ\text{C}$,

1,4-dioxane): $\delta = 1.26$ (qd, $J = 12.7/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.48 (qt, $J = 13.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.69 (dbr, $J = 13.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.83 – 1.93 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.95 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.05 (pbr, $J = 7.3$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.26 – 2.37 (m, 3 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; CHC=O), 2.79 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (dbr, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.39 (tbr, $J = 7.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.45 (tbr, $J = 7.4$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.68 (dbr, $J = 7.4$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 8.12 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.6°C , 1,4-dioxane): $\delta = 24.63$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.75 (NNCH_2CH_2), 28.29 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.42 (CHC=O), 49.47 (NNCH_2), 53.42 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.36 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.37 (NCH_2CH), 122.50 (CH_{tri}), 126.11 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.35 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.78 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.00 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.95 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.91 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 337.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 315.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 287.2, 170.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$, 315.1821; found 315.1815.

(*RS*)-1-[4-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)butyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-185a).

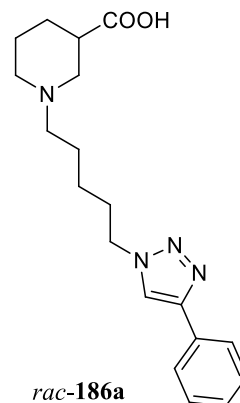
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-130a (82 mg, 0.230 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 345 μL , 0.690 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (20 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (75 mg, 99%).

$R_f = 0.26$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434$ (breit), 3130, 3060, 2946, 2865, 2769, 2523, 1701, 1593, 1484, 1466, 1448, 1387, 1224, 1190, 1156, 1077, 1045, 1026, 972, 918, 869, 835, 808, 767, 697, 668 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (1.0 M in D_2O)/MeOD ($v/v = 1:6$), 21.4°C): $\delta = 1.36$ (qd, $J = 12.7/4.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.55 – 1.66 (m, 3 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.72 (dp, $J = 13.5/3.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.93 (td, $J = 12.0/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.96 – 2.06 (m, 4 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.40 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.42 – 2.46 (m, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.90 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.13 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.39 (tt, $J = 7.4/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.48 (tbr, $J = 7.7$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.84 – 7.87 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 8.40 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (1.0 M in D_2O)/MeOD ($v/v = 1:6$), 20.0°C): $\delta = 24.30$ ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.36 (2 C; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; NNCH_2CH_2), 46.21 (CHC=O), 51.34 (NNCH_2), 54.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.97 (NCH_2CH), 59.25 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 122.37 (CH_{tri}), 126.62 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.40 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 130.02 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 131.50 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 148.81 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 182.85 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 351.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 329.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 301.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 329.1978; found 329.1971.



(*RS*)-1-[5-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pentyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-186a).

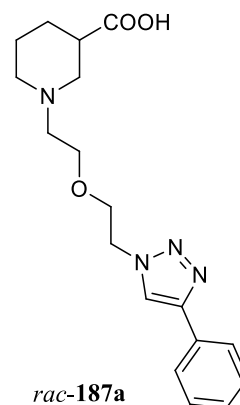
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-131a (46 mg, 0.124 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 186 μ L, 0.372 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (42 mg, 99%).



R_f = 0.37 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br), 3118, 2949, 2867, 2621, 2534, 1717, 1581, 1466, 1450, 1388, 1301, 1275, 1221, 1157, 1078, 1048, 1028, 973, 924, 753, 696, 667 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.4 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.14 (p, J = 7.8/7.4 Hz, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.26 (qd, J = 12.5/3.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.35–1.44 (m, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.46 (qbr, J = 13.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dbr, J = 13.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.76–2.86 (m, 3 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.90 (dbr, J = 13.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.93–2.02 (m, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.19–2.27 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.32 (tt, J = 11.7/3.4 Hz, 1 H; CHC=O), 2.78 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.98 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.26–4.33 (m, 2 H; NNCH_2), 7.34–7.40 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.41–7.47 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.66–7.71 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 8.08–8.11 (m, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.39 (CH_2), 24.50 (CH_2), 25.27 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.26 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.74 (NNCH_2CH_2), 45.22 (CHC=O), 50.99 (NNCH_2), 53.38 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.33 (NCH_2CH), 58.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 122.46 (CH_{tri}), 126.09 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.35 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.81 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.05 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.90 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.82 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 365.2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 343.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 315.2, 198.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$, 343.2134; found 343.2135.

(*RS*)-1-{2-[2-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187a).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-132a (339 mg, 0.910 mmol) was dissolved in 2 mL MeOH and NaOH (2 M, 1.365 mL, 2.730 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 16 h and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (290 mg, 93%).



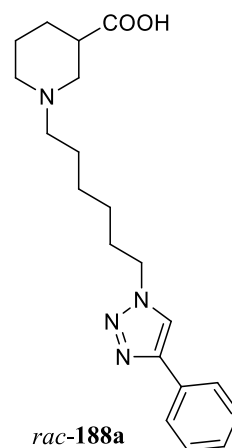
R_f = 0.20 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3406 (br), 3127, 2952, 2870, 2481, 1708, 1594, 1483, 1466, 1442, 1365, 1301, 1225, 1123, 1077, 1047, 973, 923, 866, 765, 696, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, MeOD + 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 22.3 $^\circ\text{C}$): δ = 1.21 (qd, J = 12.3/3.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.38 (qt, J =

12.7/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.51 (dp, $J = 13.8/3.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.83 (dbr, $J = 13.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.89 (tbr, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.16 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.32 (tt, $J = 11.3/3.5$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.55–2.61 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.63–2.70 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.96 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.63 (ddd, $J = 10.9/6.1/4.5$ Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.71 (ddd, $J = 10.7/6.1/4.5$ Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.94–4.02 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.65 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.47 (tbr, $J = 7.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 8.35 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD + 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 23.3 °C): $\delta = 24.65$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.14 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.21 (CHC=O), 51.18 (NNCH_2), 53.66 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.95 (NCH_2CH), 57.37 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.70 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.55 (NNCH_2CH_2), 123.53 (CH_{tri}), 126.54 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.76 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 130.18 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.39 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 148.44 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.63 (C=O) ppm. MS (CI^+ , CH_5^+) m/z (%): 345 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 190 (26), 174 (51), 156 (18), 142 (55). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$, 345.1927; found 345.1921.

(*RS*)-1-[6-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)hexyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-188a).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-133a (46 mg, 0.120 mmol) was dissolved in 2.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 180 μL , 0.360 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (42 mg, 98%).

$R_f = 0.10$ (Et_2O 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427$ (br), 3128, 3059, 2942, 2862, 1716, 1608, 1465, 1449, 1381, 1304, 1276, 1223, 1156, 1121, 1077, 1047, 1028, 972, 921, 833, 769, 734, 698, 680, 668 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 1:1), 21.8 °C): $\delta = 1.24$ –1.33 (m, 5 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.42–1.49 (m, 2 H;



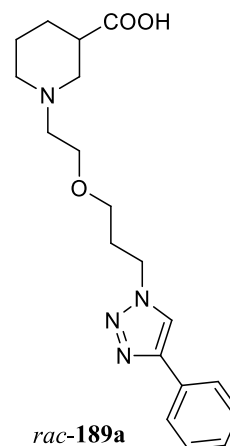
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 1.51 (qt, $J = 13.2/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.69 (dp, $J = 13.7/3.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85 (td, $J = 12.1/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89–1.98 (m, 4 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.25–2.31 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.34 (tt, $J = 12.0/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.84 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.03 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.45 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.43 (tt, $J = 7.4/1.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.49–7.53 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.79–7.82 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 8.32 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 25.15$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.24 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 26.51 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.36 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 30.36 (NNCH_2CH_2), 45.87 (CHC=O), 51.43 (NNCH_2), 53.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.09 (NCH_2CH), 59.19 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 122.68 (CH_{tri}), 126.46 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.69

(CH_{ar,para}), 130.14 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.62 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 148.51 (C_{ar}CH_{tri}), 183.82 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 379.2 ([M+Na]⁺), 357.2 ([M+H]⁺), 329.2, 212.2, 200.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₉N₄O₂, 357.2291; found 357.2289.

(*RS*)-1-{2-[3-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-189a).

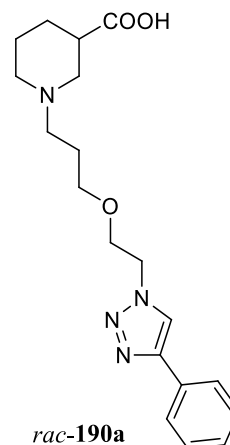
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-134a (50 mg, 0.129 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 194 µL, 0.388 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (14 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (46 mg, 99%).

*R*_f = 0.33 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3418 (br), 3130, 2955, 2873, 2512, 1710, 1593, 1483, 1466, 1451, 1380, 1301, 1223, 1121, 1080, 1046, 1027, 973, 950, 922, 765, 696, 663 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 17.1 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.28 (qd, *J* = 12.6/3.2 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.48 (qt, *J* = 12.9/3.5 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, *J* = 13.8/3.4 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.88 (dq, *J* = 13.0/3.3 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.96–2.08 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 2.14 (p, *J* = 6.2 Hz, 3 H; NNCH₂CH₂; NCH_{2,ax}CH), 2.34 (tt, *J* = 11.4/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.45–2.58 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.79 (d_{br}, *J* = 11.7 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.95 (d_{br}, *J* = 11.7 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.51 (t_{br}, *J* = 6.1 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.40 (t_{br}, *J* = 7.4 Hz, 1 H; CH_{ar,para}), 7.47 (t_{br}, *J* = 7.5 Hz, 2 H; CH_{ar,meta}), 7.71 (d_{br}, *J* = 7.1 Hz, 2 H; CH_{ar,ortho}), 8.17 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.0 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.18 (CH₂CH₂CH), 27.83 (CH₂CH₂CH), 29.67 (NNCH₂CH₂), 44.79 (CHC=O), 48.60 (NNCH₂), 53.72 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.61 (NCH₂CH), 57.14 (OCH₂CH₂N), 67.58 (OCH₂CH₂N), 68.26 (CH₂CH₂CH₂O), 122.85 (CH_{tri}), 126.11 (2 C; CH_{ar,ortho}), 129.39 (CH_{ar,para}), 129.84 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.05 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 147.90 (C_{ar}CH_{tri}), 183.38 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 381.2 (100%, [M+Na]⁺), 359.2 ([M+H]⁺), 331.2, 303.2. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₇N₄O₃, 359.2083; found 359.2084.



(*RS*)-1-{3-[2-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]propyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-190a).

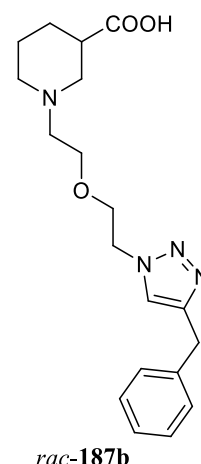
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-135a (75 mg, 0.194 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 281 μ L, 0.582 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a yellow resin (69 mg, 99%).



$R_f = 0.27$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3407$ (br), 2955, 2873, 2622, 2530, 1719, 1609, 1579, 1483, 1466, 1442, 1400, 1364, 1296, 1273, 1219, 1121, 1078, 1049, 1028, 973, 926, 853, 752, 696, 664 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.5 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.07$ (qd, $J = 12.7/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.32 (qt, $J = 13.2/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.50 (dp, $J = 13.5/3.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.53–1.62 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.72 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.80 (dbr, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.94–2.04 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.19 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.56 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.82 (dbr, $J = 11.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.44 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.87 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.54 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.40 (tbr, $J = 7.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.47 (tbr, $J = 7.7$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.72 (dbr, $J = 7.5$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 8.20 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.1 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.51$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.88 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.24 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.16 (CHC=O), 50.86 (NNCH_2), 53.39 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.49 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.28 (NCH_2CH), 68.76 (NNCH_2CH_2), 69.89 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 123.20 (CH_{tri}), 126.08 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.48 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.87 (3 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 147.97 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.74 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 381.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 359.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 331.2, 303.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$, 359.2083; found 359.2075.

(*RS*)-1-{2-[2-(4-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187b).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-132b (40 mg, 0.103 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 310 μ L, 0.620 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (36 mg, 98%).



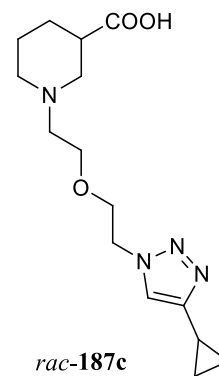
$R_f = 0.26$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3383$ (br), 3061, 2955, 2630, 2536, 1722, 1603, 1548, 1495, 1454, 1434, 1363, 1298, 1273, 1219, 1122, 1074, 1050, 1029, 953, 924, 838, 815, 802, 751, 730, 698, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.21$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H;

$\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.36 (qt, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.54 (dp, $J = 13.7/3.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.73 (td, $J = 12.0/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (dbr, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.97 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.28 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.39 (ddd, $J = 13.7/6.5/4.9$ Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.47 (ddd, $J = 13.7/6.3/4.8$ Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.58 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.87 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.49–3.61 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.84–3.91 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.05 (s, 2 H; $\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 4.53 (dd, $J = 6.4/3.8$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.25–7.32 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.37 (tbr, $J = 7.5$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.80 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.58$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.15 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 31.55 ($\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 45.30 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.62 (NNCH_2), 53.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.72 (NCH_2CH), 57.07 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.69 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.21 (NNCH_2CH_2), 124.60 (CH_{tri}), 127.37 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.23 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.53 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 139.81 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 148.26 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.81 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 381.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 359.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 331.2, 287.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$, 359.2083; found 359.2076.

(*RS*)-1-{2-[2-(4-Cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187c).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-132c (64 mg, 0.190 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 285 μL , 0.570 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (18 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow solid (48 mg, 82%).

$R_f = 0.24$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3417$ (br), 3134, 3086, 3002, 2952, 2871, 2621, 2496, 1713, 1593, 1563, 1452, 1380, 1337, 1299, 1257, 1217, 1123, 1047, 1026, 1011, 953, 925, 886, 818, 751, 702, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq

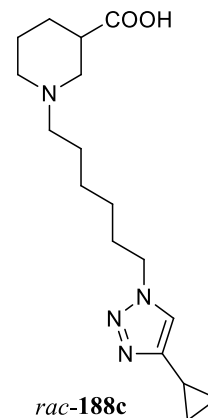


NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 22.0 °C, MeOH): $\delta = 0.72$ – 0.76 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 0.97 – 1.01 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.27 (qd, $J = 12.4/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.46 (qt, $J = 12.8/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dp, $J = 13.6/3.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.86–1.93 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.97 (tt, $J = 8.5/5.0$ Hz, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 2.10 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34 (tt, $J = 11.6/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.51–2.64 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.67 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.94 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.56–3.67 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.87–3.94 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.76 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 23.2 °C, MeOH): $\delta = 5.82$ ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.33 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 23.94 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.48 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.52 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.09 (NNCH_2), 52.91 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.07 (NCH_2CH), 56.53 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$),

67.89 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.74 (NNCH₂CH₂), 122.41 (CH_{tri}), 151.01 (C_{ar}CH_{tri}), 183.06 (C=O) ppm. MS (ESI+) *m/z*: 331.2 (100%, [M+Na]⁺), 309.2 ([M+H]⁺), 281.2, 156.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₂₅N₄O₃, 309.1927; found 309.1926.

(*RS*)-1-[6-(4-Cyclopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)hexyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-188c).

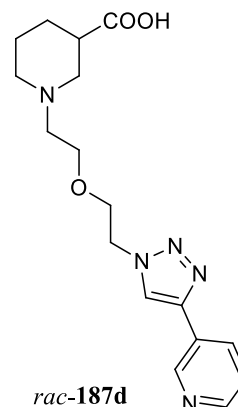
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-133c (30 mg, 0.086 mmol) was dissolved in 1.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 129 µL, 0.258 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a brownish resin (21 mg, 76%).



R_f = 0.10 (Et₂O 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3357, 3199, 3005, 2921, 2851, 1713, 1658, 1632, 1599, 1563, 1469, 1410, 1215, 1137, 1048, 797, 783, 749 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 1:2), 20.6 °C): δ = 0.75–0.79 (m, 2 H; CH₂CHC_{ar}CH_{tri}), 1.00–1.05 (m, 2 H; CH₂CHC_{ar}CH_{tri}), 1.27–1.40 (m, 5 H; NNCH₂CH₂CH₂CH₂; CH₂CH₂CH_{2,ax}CH), 1.50–1.56 (m, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 1.59 (qt, *J* = 12.9/3.8 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH₂CH), 1.75 (dbr, *J* = 13.6 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH₂CH), 1.90 (p, *J* = 7.0 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 1.95–2.03 (m, 3 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH₂CH_{2,eq}CH; CHC_{ar}CH_{tri}), 2.60 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.35–2.42 (m, 3 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.93 (dbr, *J* = 11.4 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.10 (dbr, *J* = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.74 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 1:2), 21.8 °C): δ = 6.99 (CHC_{ar}CH_{tri}), 8.27 (2 C; CH₂CHC_{ar}CH_{tri}), 25.20 (CH₂CH₂CH₂CH), 26.44 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 26.77 (NNCH₂CH₂CH₂), 27.57 (NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 28.90 (CH₂CH₂CH₂CH), 30.66 (NNCH₂CH₂), 45.78 (CHC=O), 51.16 (NNCH₂), 54.29 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.31 (NCH₂CH), 59.43 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 122.19 (CH_{tri}), 151.71 (C_{ar}CH_{tri}), 183.19 (C=O) ppm. MS (ESI+) *m/z*: 343.2 ([M+Na]⁺), 321.2 (100%, [M+H]⁺), 293.2, 208.1, 169.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₉N₄O₂, 321.2291; found 321.2290.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(Pyridin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187d).

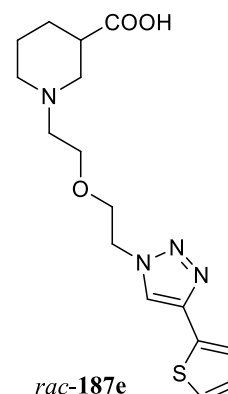
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132d (44 mg, 0.118 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 177 μ L, 0.354 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (18 h) and subsequent work-up yielded a brownish resin (37 mg, 91%).



$R_f = 0.05$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3396$ (br), 3125, 3061, 2924, 2633, 2530, 1719, 1580, 1551, 1452, 1409, 1367, 1302, 1227, 1123, 1050, 977, 925, 813, 705 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:1), 17.3 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.20$ (qd, $J = 12.7/4.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.41 (qt, $J = 12.8/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.52 (dbr, $J = 13.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.79–1.90 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.06 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.31 (tt, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.53 (dt, $J = 13.6/5.3$ Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.63 (dt, $J = 13.6/5.4$ Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.71 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.99 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.61–3.74 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.96–4.01 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.73 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.62 (ddd, $J = 8.1/4.9/0.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.29 (ddd, $J = 8.1/2.3/1.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.56 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.57 (dd, $J = 4.9/1.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.98 (dd, $J = 2.2/0.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:1), 20.0 $^\circ\text{C}$): $\delta = 25.20$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.62 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.78 ($\text{CHC}=\text{O}$), 51.42 (NNCH_2), 54.04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.53 (NCH_2CH), 57.83 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.20 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.67 (NNCH_2CH_2), 124.19 (CH_{tri}), 125.76 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.67 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 135.16 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 145.08 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 146.58 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 149.49 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 183.43 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 368.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 346.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 306.2, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$, 346.1879; found 346.1878.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(Thiophen-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187e).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132e (49 mg, 0.129 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 387 μ L, 0.774 mmol, 6 eq) was added. Stirring for 8 h and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (40 mg, 89%).



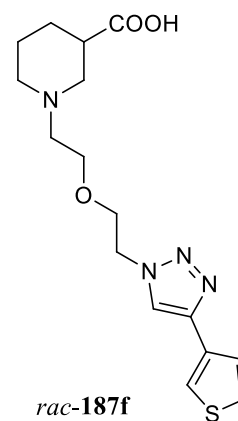
$R_f = 0.23$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3424$ (br), 3070, 2953, 2873, 2633, 2528, 1719, 1637, 1586, 1505, 1455, 1428, 1374, 1287, 1224, 1198, 1120, 1081, 1059, 1045, 952, 931, 846, 812, 716, 702, 661 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq

NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 18.7 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.12 (qd, J = 12.7/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.32 (qt, J = 13.0/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.47 (dp, J = 13.6/3.2 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.70 (td, J = 12.2/2.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.80 (dbr, J = 12.9 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.98 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.26 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.43 (ddd, J = 13.8/6.5/4.4 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.51–2.59 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.88 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.56 (ddd, J = 10.8/6.6/4.4 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.64 (ddd, J = 10.7/6.5/4.5 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.87–3.97 (m, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.58 (t, J = 5.1 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.14 (dd, J = 5.1/3.6 Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.39 (dd, J = 3.6/1.2 Hz, 1 H; SC_{ar}CH_{ar}), 7.46 (dd, J = 5.0/1.2 Hz, 1 H; SCH_{ar}), 8.21 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.0 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.62 (CH₂CH₂CH), 28.10 (CH₂CH₂CH), 45.29 (CHC=O), 50.88 (NNCH₂), 53.31 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.73 (NCH₂CH), 57.08 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.82 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.09 (NNCH₂CH₂), 122.49 (CH_{tri}), 125.73 (SC_{ar}CH_{ar}), 126.62 (SCH_{ar}), 128.79 (SCH_{ar}CH_{ar}), 131.98 (SC_{ar}), 143.15 (C_{ar}CH_{tri}), 183.80 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 373.1 ([M+Na]⁺), 351.1 (100%, [M+H]⁺), 323.1, 156.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₃N₄O₃S, 351.1491; found 351.1485.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(Thiophen-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187f).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132f (47 mg, 0.124 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 186 μ L, 0.372 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (20 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (43 mg, 99%).

R_f = 0.23 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3385 (br), 3103, 2954, 2869, 2506, 1710, 1657, 1591, 1511, 1451, 1381, 1223, 1121, 1072, 1047, 952, 925, 886, 855, 833, 791, 751, 715 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 17.4 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.11 (qd, J = 12.6/4.0 Hz, 1 H;



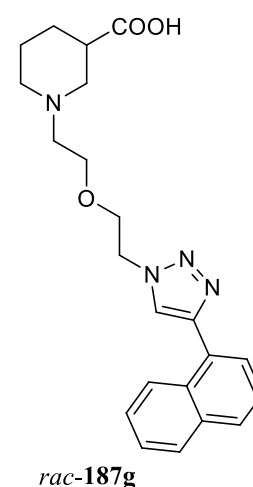
CH₂CH_{2,ax}CH), 1.30 (qt, J = 13.0/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.45 (dbr, J = 13.5 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.70 (td, J = 12.0/2.7 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.80 (dbr, J = 12.7 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.98 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.25 (tt, J = 11.9/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.44 (ddd, J = 13.8/6.6/4.5 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.50–2.58 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.88 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.56 (ddd, J = 10.8/6.6/4.4 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.64 (ddd, J = 10.7/6.3/4.4 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.88–3.97 (m, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.44 (dd, J = 5.1/1.1 Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.54 (dd, J = 5.1/2.9 Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 7.73 (dd, J = 2.8/1.1 Hz, 1 H; SCH_{ar}CH_{ar}), 8.19 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 24.0 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.59 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.09 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.29 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.79 (NNCH_2), 53.31 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.71 (NCH_2CH), 57.07 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.82 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.15 (NNCH_2CH_2), 122.56 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 122.95 (CH_{tri}), 126.14 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.07 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.06 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 144.27 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.79 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 373.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 351.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 295.1, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 351.1491; found 351.1490.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(Naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187g).

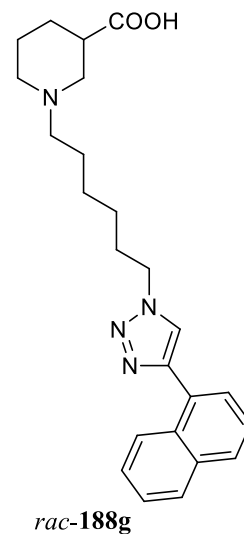
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132g (72 mg, 0.170 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 255 μL , 0.510 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (18 h) and subsequent work-up yielded a slightly red lyophilisate (59 mg, 89%).

R_f = 0.24 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433 (br), 3126, 3050, 2946, 2868, 2512, 1710, 1593, 1506, 1466, 1451, 1394, 1356, 1300, 1259, 1220, 1157, 1122, 1049, 1017, 946, 925, 866, 803, 779, 742, 720, 690, 669 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 22.0 °C, MeOH): δ = 1.13 (qd, J = 12.7/4.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.31 (qt, J = 13.2/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.39 (dp, J = 13.5/3.2 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (td, J = 11.9/3.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.80 (dbr, J = 13.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.98 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.28 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.33–2.39 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.46–2.52 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.56 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.48–3.59 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.84 (t, J = 5.1 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.55 (dd, J = 6.0/4.1 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.40–7.47 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.50 (dd, J = 7.2/1.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.79–7.83 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.94 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.00 (dbr, J = 8.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 23.3 °C, MeOH): δ = 24.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.45 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.62 ($\text{CHC}=\text{O}$), 51.13 (NNCH_2), 53.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.35 (NCH_2CH), 57.62 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.02 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.57 (NNCH_2CH_2), 125.46 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 125.75 (CH_{tri}), 126.44 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.26 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.70 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.86 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.28 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.44 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.13 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 134.54 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 146.90 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.70 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 417.2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 395.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 367.2, 339.2, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$, 395.2083; found 395.2082.



(*RS*)-1-{6-[4-(Naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]hexyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-188g).

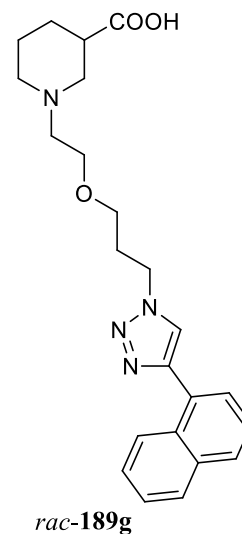
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-133g (50 mg, 0.115 mmol) was dissolved in 2.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 173 μ L, 0.345 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (40 mg, 86%).



$R_f = 0.10$ (Et₂O 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428$ (br), 3049, 2943, 2862, 2620, 2528, 1733, 1592, 1506, 1451, 1395, 1352, 1309, 1277, 1259, 1218, 1161, 1143, 1120, 1052, 1017, 946, 912, 868, 804, 780, 734, 669, 654 cm^{-1} . ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 2:1), 22.0 °C): $\delta = 0.88$ –1.03 (m, 4 H; CH₂; CH₂), 1.15–1.27 (m, 3 H; CH₂; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.42 (q_{br}, $J = 13.0$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.52–1.63 (m, 4 H; NNCH₂CH₂; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.86 (t, $J = 11.6$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 1.91 (d_{br}, $J = 12.7$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.94–2.02 (m, 1 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.05–2.13 (m, 1 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.30 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.60 (d_{br}, $J = 10.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.95 (d_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.09–4.16 (m, 2 H; NNCH₂), 7.21–7.29 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.45 (d_{br}, $J = 7.0$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.57–7.64 (m, 2 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 7.79 (s_{br}, 1 H; CH_{tri}), 8.13 (d_{br}, $J = 7.8$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 2:1), 23.4 °C): $\delta = 25.16$ (CH₂CH₂CH), 26.31 (CH₂), 26.63 (NNCH₂CH₂CH₂), 27.42 (CH₂), 28.85 (CH₂CH₂CH), 30.50 (NNCH₂CH₂), 45.76 (CHC=O), 51.14 (NNCH₂), 53.76 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.36 (NCH₂CH), 59.18 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 124.76 (CH_{tri}), 125.70 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 126.38 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 127.08 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 127.67 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 128.11 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}; CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 129.40 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 129.92 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 131.46 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 134.66 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{tri}), 147.04 (CH_{tri}), 183.65 (C=O) ppm. MS (ESI-) m/z : 405.2 (100%, [M-H]⁻), 377.2, 249.0, 126.7. HRMS (ESI-): [M-H]⁻ calcd for C₂₄H₂₉N₄O₂, 405.2291; found 405.2293.

1-(2-{3-[4-(Naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-189g**).**

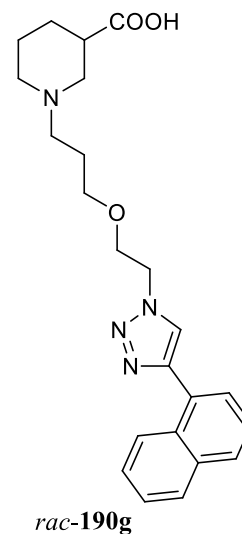
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-**134g** (43 mg, 0.099 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 148 μ L, 0.296 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (12 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (40 mg, 99%).



$R_f = 0.31$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3406$ (br), 3049, 2955, 2876, 2498, 1711, 1592, 1505, 1451, 1394, 1352, 1301, 1258, 1217, 1120, 1049, 946, 802, 779, 751 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.3 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.16$ (qd, $J = 12.5/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.37 (qt, $J = 12.8/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.50 (dbr, $J = 13.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (tbr, $J = 12.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.83 (dbr, $J = 13.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.88–1.98 (m, 3 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.23–2.41 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; CHC=O), 2.59 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.88 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.22 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.26–3.37 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.26–7.33 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.38 (dbr, $J = 7.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.61–7.67 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.66 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.94–8.00 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.52$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.04 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.77 (NNCH_2CH_2), 45.08 (CHC=O), 48.20 (NNCH_2), 53.57 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.90 (NCH_2CH), 57.15 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 67.90 (2 C; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 124.86 (CH_{tri}), 125.27 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 126.11 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 126.86 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.41 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.48 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.86 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.05 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.65 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.85 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 134.09 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 146.42 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.51 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 431.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 409.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 359.2, 343.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$, 409.2240; found 409.2240.

(*RS*)-1-(3-{2-[4-(Naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}propyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-190g).

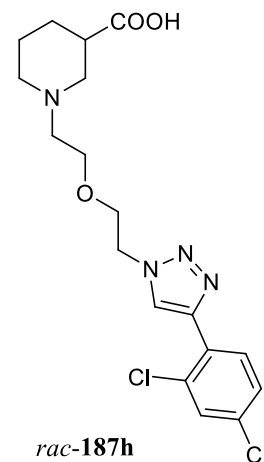
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-135g (53 mg, 0.121 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 182 μ L, 0.364 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a reddish lyophilisate (48 mg, 97%).



$R_f = 0.30$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3376$ (br), 3054, 2953, 2871, 2485, 1715, 1594, 1505, 1452, 1396, 1356, 1258, 1218, 1120, 1120, 1050, 979, 946, 803, 779, 752, 663 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.3 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.02$ (qd, $J = 12.7/4.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.25 (qt, $J = 12.9/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.30–1.39 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.39–1.53 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.67 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.77 (dbr, $J = 12.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.86–1.97 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.19 (tt, $J = 12.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.35 (dbr, $J = 10.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.82 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.20–3.28 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.70 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.27–7.34 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.39 (dbr, $J = 7.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.62–7.68 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.75 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.97 (dbr, $J = 8.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.52$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.03 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.20 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.13 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.68 (NNCH_2), 53.42 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.48 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.34 (NCH_2CH), 68.79 (NNCH_2CH_2), 69.87 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 125.23 ($\text{CH}_{\text{ar}}/\text{tri}$), 125.25 ($\text{CH}_{\text{ar}}/\text{tri}$), 126.10 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 126.90 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.26 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.55 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.90 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.10 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.75 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 130.82 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 134.12 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 146.51 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.58 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI $^+$) m/z : 431.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 409.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 381.2. HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$, 409.2240; found 409.2234.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(2,4-Dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187h).

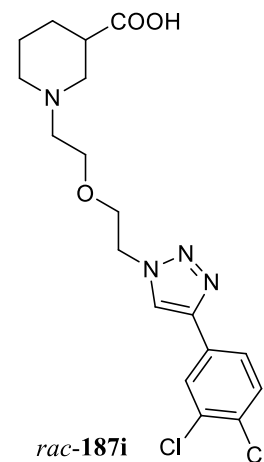
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132h (39 mg, 0.088 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 132 μ L, 0.264 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (13 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (36 mg, 99%).



$R_f = 0.24$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3396$ (br), 2956, 2629, 2531, 1720, 1597, 1552, 1467, 1457, 1376, 1300, 1273, 1226, 1201, 1167, 1123, 1105, 1051, 972, 953, 924, 838, 806, 754, 689, 664 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.8 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.13$ (qd, $J = 12.6/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.33 (qt, $J = 12.9/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.45 (dbr, $J = 13.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (td, $J = 12.0/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.81 (dbr, $J = 12.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.98 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.27 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.39–2.47 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.50–2.61 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.90 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.53–3.68 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.89–3.97 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.63 (dd, $J = 6.4/4.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.29 (dd, $J = 8.4/2.0$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.42 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.62$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.10 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.27 (CHC=O), 50.88 (NNCH_2), 53.45 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.82 (NCH_2CH), 57.22 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.78 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.21 (NNCH_2CH_2), 125.97 (CH_{tri}), 127.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.17 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.42 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{Cl}$), 130.72 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.29 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 134.76 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 143.53 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.69 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 437.1/435.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 415.1/413.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 385.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 413.1147; found 413.1150.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(3,4-Dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187i).

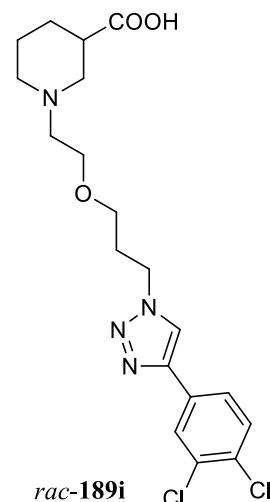
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132i (31 mg, 0.070 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 210 μ L, 0.420 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (20 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (27 mg, 93%).



$R_f = 0.22$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427$ (br), 3063, 2953, 2874, 2629, 2531, 1719, 1604, 1563, 1453, 1394, 1361, 1296, 1274, 1227, 1132, 1084, 1055, 1029, 988, 953, 924, 886, 820, 802, 721, 675, 659, 579, 548 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.13$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.33 (qt, $J = 13.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.45 (dbr, $J = 13.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.72 (td, $J = 12.2/2.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.81 (dbr, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.98 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.27 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.41–2.48 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.52–2.62 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.91 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.54–3.67 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.88–3.95 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.60 (dd, $J = 6.6/4.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.38 (dd, $J = 8.4/2.0$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 8.17 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.67$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.11 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.27 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.92 (NNCH_2), 53.45 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.83 (NCH_2CH), 57.21 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.72 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.17 (NNCH_2CH_2), 123.32 (CH_{tri}), 125.29 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.27 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 131.05 (C_{ar}), 131.37 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.92 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.76 (C_{ar}), 143.68 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.70 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 437.1/435.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 415.1/413.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 385.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 413.1147; found 413.1143.

(*RS*)-1-(2-{3-[4-(3,4-Dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-189i).

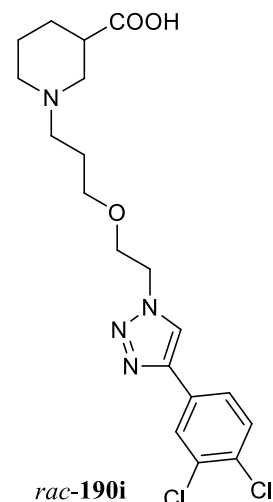
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-134i (45 mg, 0.099 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 294 μ L, 0.594 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (36 mg, 85%).



$R_f = 0.28$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431$ (br), 3060, 2952, 2870, 2623, 2532, 1718, 1604, 1562, 1453, 1394, 1361, 1294, 1273, 1227, 1202, 1132, 1120, 1048, 1029, 987, 953, 889, 822, 802, 767, 720, 675, 659, 579, 548 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.3 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.21$ (q_{br}, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.44 (q_{br}, $J = 12.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (d_{br}, $J = 13.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.78–1.92 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.99 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.07–2.18 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.31 (t_{br}, $J = 11.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.37–2.55 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.73 (d_{br}, $J = 10.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.95 (d_{br}, $J = 11.1$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.37–3.46 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.47–3.57 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.44 (s_{br}, 2 H; NNCH_2), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.32 (d_{br}, $J = 8.3$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.45 (s_{br}, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 8.05 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.3 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.66$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.20 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.98 (NNCH_2CH_2), 45.23 (CHC=O), 48.43 (NNCH_2), 53.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.05 (NCH_2CH), 57.35 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 67.99 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.21 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 122.73 (CH_{tri}), 125.23 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.18 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 130.23 (C_{ar}), 131.33 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.82 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.76 (C_{ar}), 145.47 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.64 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 451.1/449.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 429.1/427.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 401.1/399.1, 222.6. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 427.1304; found 427.1298.

(*RS*)-1-(3-{2-[4-(3,4-Dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}propyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-190i).

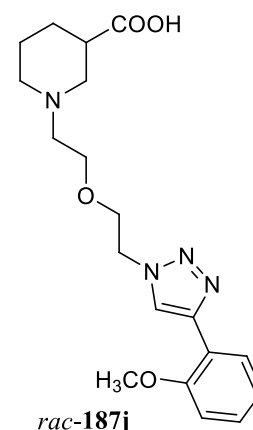
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-135i (38 mg, 0.083 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 251 μ L, 0.502 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (35 mg, 98%).



$R_f = 0.22$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425$ (br), 3063, 2953, 2871, 2628, 2522, 1716, 1602, 1563, 1454, 1387, 1300, 1274, 1226, 1198, 1131, 1085, 1044, 1029, 988, 950, 924, 889, 822, 806, 765, 720, 697, 675, 659, 577, 550 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 14.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.08$ (q_{br}, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.33 (q_{br}, $J = 12.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.47 (d_{br}, $J = 12.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.50–1.67 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.74 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.81 (d_{br}, $J = 12.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.22 (t_{br}, $J = 11.6$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.53 (d_{br}, $J = 10.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.88 (d_{br}, $J = 10.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.41 (s_{br}, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.85 (s_{br}, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.57 (s_{br}, 2 H; NNCH_2), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.38 (d_{br}, $J = 8.4$ Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.51 (s_{br}, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 8.12 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.5 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.66$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.10 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.30 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.12 (CHC=O), 50.96 (NNCH_2), 53.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.60 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.41 (NCH_2CH), 68.89 (NNCH_2CH_2), 70.00 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 123.20 (CH_{tri}), 125.30 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.29 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 130.24 (C_{ar}), 131.44 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.00 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.89 (C_{ar}), 145.59 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.54 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 451.1/449.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 429.1/427.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 222.6. HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 427.1304; found 427.1298.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(2-Methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187j).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132j (48 mg, 0.119 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 179 μ L, 0.358 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (26 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (43 mg, 96%).



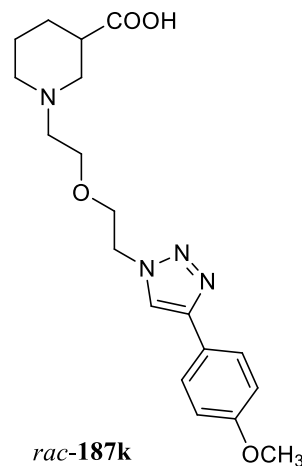
$R_f = 0.21$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3413$ (br), 3168, 2955, 2873, 2838, 2477, 1711, 1606, 1584, 1551, 1490, 1467, 1446, 1362, 1289, 1248, 1217, 1194, 1162, 1121, 1070, 1046, 1025, 973, 952, 926, 868, 813, 795, 755, 711,

665 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.3 $^\circ\text{C}$, MeOD): δ = 1.18 (qd, J = 12.5/4.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.37 (qt, J = 12.9/3.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.46 (d_{br}, J = 13.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.78 (td, J = 12.0/2.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85 (d_{br}, J = 12.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.06 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.30 (tt, J = 11.8/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.49 (ddd, J = 13.6/6.3/4.8 Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.58–2.70 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.96 (d_{br}, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.59 (ddd, J = 10.8/6.6/4.7 Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.68 (ddd, J = 10.7/6.3/4.7 Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.89–3.98 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 3.95 (s, 3 H; CH_3), 4.65 (t, J = 4.9 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.10–7.17 (m, 2 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.42 (ddd, J = 8.6/7.3/1.8 Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.01 (dd, J = 7.7/1.7 Hz, 1 H; $\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.37 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, MeOD): δ = 25.08 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.74 (CHC=O), 51.12 (NNCH_2), 53.97 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.25 (CH_3), 57.54 (NCH_2CH), 57.84 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.20 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.79 (NNCH_2CH_2), 112.59 ($\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 119.14 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 121.95 ($\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 126.18 (CH_{tri}), 127.89 ($\text{OC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.84 ($\text{OC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 143.96 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 156.87 (OC_{ar}), 183.41 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 397.2 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 375.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 347.2, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$, 375.2032; found 375.2032.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187k).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132k (61 mg, 0.154 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 231 μL , 0.462 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (19 h) and subsequent work-up yielded a yellow solid (48 mg, 83%).

R_f = 0.09 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 (br), 3134, 3103, 3040, 2947, 2869, 2837, 2516, 1709, 1618, 1560, 1499, 1457, 1418, 1364, 1303, 1248, 1223, 1176, 1121, 1076, 1027, 973, 953, 926, 867, 837, 796, 765, 691, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.1 $^\circ\text{C}$, MeOH): δ = 1.10 (qd, J = 12.7/4.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.29 (qt, J = 12.8/3.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.41 (d_{br}, J = 13.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.65 (td, J = 12.0/2.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.78 (d_{br}, J = 12.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.96 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.25 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.39 (ddd, J = 13.8/6.6/4.5 Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.48–2.55 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.87 (d_{br}, J = 11.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.52 (ddd, J = 10.8/6.6/4.5 Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.60 (ddd, J = 10.9/6.4/4.6 Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.79 (s, 3 H; CH_3), 3.81–3.91 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.51 (dd, J = 6.4/4.0

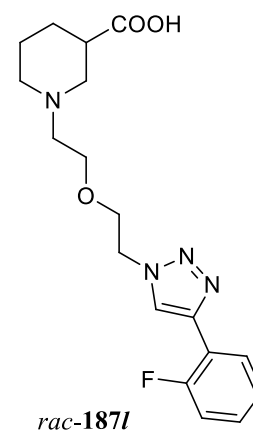


Hz, 2 H; NNCH₂), 6.93 (d_{br}, J = 8.8 Hz, 2 H; OC_{ar}CH_{ar}), 7.55 (d_{br}, J = 8.8 Hz, 2 H; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 8.03 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 18.4 °C, MeOH): δ = 24.13 (CH₂CH₂CH), 27.59 (CH₂CH₂CH), 44.78 (CHC=O), 50.24 (NNCH₂), 52.79 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.43 (CH₃), 56.28 (NCH₂CH), 56.61 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.28 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.66 (NNCH₂CH₂), 114.54 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}), 121.76 (CH_{tri}), 122.49 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 127.05 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 147.25 (C_{ar}CH_{tri}), 159.16 (OC_{ar}), 183.28 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 397.2 (100%, [M+Na]⁺), 375.2 ([M+H]⁺), 347.2, 200.1, 156.1, 145.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₇N₄O₄, 375.2032; found 375.2033.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(2-Fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187I).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132I (42 mg, 0.108 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 324 μ L, 0.648 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (25 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (38 mg, 98%).

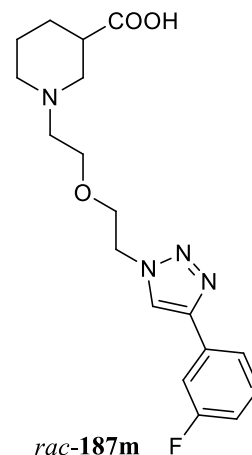
R_f = 0.26 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3386 (br), 2955, 2632, 2528, 1721, 1582, 1556, 1487, 1453, 1436, 1403, 1361, 1306, 1274, 1220, 1123, 1075, 977, 952, 925, 818, 758, 695, 662 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 17.6 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.11 (qd, J = 12.6/4.1 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.30 (qt, J = 12.9/3.8 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.44 (d_{br}, J = 13.5 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.70 (td, J = 12.0/2.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.79 (d_{br}, J = 12.7 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.97 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.25 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.43 (ddd, J = 13.8/6.6/4.5 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.50–2.59 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.87 (d_{br}, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.56 (ddd, J = 10.9/6.6/4.5 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.64 (ddd, J = 10.8/6.3/4.6 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.87–3.97 (m, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.59 (t, J = 5.1 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.19 (ddd, J = 11.4/8.3/1.2 Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.27 (td, J = 7.6/1.2 Hz, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.35–7.42 (m, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.88 (td, J = 7.7/1.8 Hz, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 8.24 (d, J = 3.2 Hz, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 19.4 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.57 (CH₂CH₂CH), 28.09 (CH₂CH₂CH), 45.28 (CHC=O), 50.77 (NNCH₂), 53.32 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.74 (NCH₂CH), 57.12 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.80 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.13 (NNCH₂CH₂), 116.66 (d, J_{CF} = 21.3 Hz; FC_{ar}CH_{ar}), 117.73 (d, J_{CF} = 13.1 Hz; FC_{ar}C_{ar}), 125.33–125.56 (m, 2 C; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}; CH_{tri}), 127.82 (d, J_{CF} = 3.2 Hz; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 130.90 (d, J_{CF} = 8.5 Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 141.72 (C_{ar}CH_{tri}), 159.58 (d, J_{CF} = 247.8 Hz;



FC_{ar}), 183.79 (C=O) ppm. MS (ESI+) *m/z*: 385.2 ([M+Na]⁺), 363.2 (100%, [M+H]⁺), 335.2, 156.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₄FN₄O₃, 363.1832; found 363.1826.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(3-Fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187m).

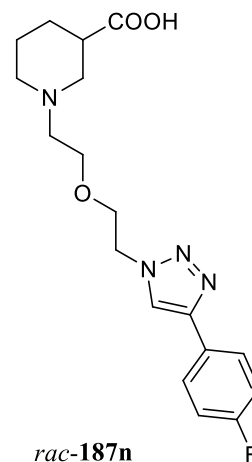
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132m (46 mg, 0.118 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 177 μL, 0.354 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (44 mg, 96%).



R_f = 0.27 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442 (br), 2957, 2547, 1719, 1654, 1637, 1619, 1589, 1560, 1458, 1364, 1301, 1229, 1153, 1122, 1084, 952, 863, 787, 720, 687, 671 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.0 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.11 (qd, *J* = 12.7/4.1 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.30 (qt, *J* = 13.1/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.43 (dp, *J* = 13.6/3.0 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.70 (td, *J* = 12.0/2.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.79 (dbr, *J* = 12.8 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.98 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.25 (tt, *J* = 12.0/2.9 Hz, 1 H; CHC=O), 2.45 (ddd, *J* = 13.8/6.6/4.4 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.52–2.58 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.88 (dbr, *J* = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.57 (ddd, *J* = 10.9/6.5/4.4 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.66 (ddd, *J* = 10.8/6.4/4.4 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.88–3.98 (m, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.61 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.09–7.14 (m, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.42–7.47 (m, 2 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 7.52 (td, *J* = 7.8/1.2 Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 8.29 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.0 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.61 (CH₂CH₂CH), 28.07 (CH₂CH₂CH), 45.28 (CHC=O), 50.85 (NNCH₂), 53.32 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.73 (NCH₂CH), 57.09 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.82 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.12 (NNCH₂CH₂), 112.79 (d, *J*_{CF} = 23.5 Hz; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 115.93 (d, *J*_{CF} = 21.3 Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 122.00 (FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 123.55 (CH_{tri}), 131.60 (d, *J*_{CF} = 8.7 Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.11 (d, *J*_{CF} = 8.6 Hz; FC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 147.01 (C_{ar}CH_{tri}), 163.51 (d, *J*_{CF} = 243.6 Hz; FC_{ar}), 183.78 (C=O) ppm. MS (ESI+) *m/z*: 385.2 ([M+Na]⁺), 363.2 (100%, [M+H]⁺), 335.2, 356.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₄FN₄O₃, 363.1832; found 363.1826.

(*RS*)-1-(2-{2-[4-(4-Fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187n).

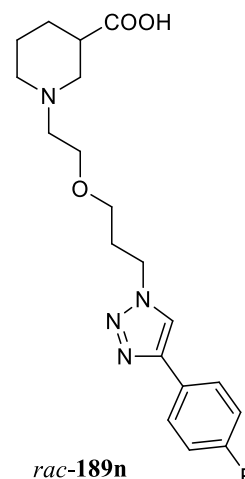
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132n (36 mg, 0.092 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 276 μ L, 0.552 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (33 mg, 99%).



$R_f = 0.27$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3407$ (br), 2925, 2868, 1708, 1587, 1565, 1497, 1460, 1390, 1304, 1222, 1157, 1123, 1080, 843, 814, 786 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.2 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.10$ (qd, $J = 12.6/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.29 (qt, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.43 (dbr, $J = 13.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.70 (td, $J = 12.1/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.78 (dbr, $J = 12.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.98 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.25 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.41–2.49 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.51–2.59 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.88 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.53–3.69 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.89–3.99 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.58–4.62 (m, 2 H; NNCH_2), 7.15–7.21 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.68–7.74 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.23–8.25 (m, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.8 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.61$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.06 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.27 ($\text{CHC}=\text{O}$), 50.81 (NNCH_2), 53.30 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.70 (NCH_2CH), 57.08 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.82 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.15 (NNCH_2CH_2), 116.55 (d, $J_{\text{CF}} = 21.3$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 122.97 (CH_{tri}), 126.28 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.09 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 147.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 163.26 (d, $J_{\text{CF}} = 245.6$ Hz; FC_{ar}), 183.80 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 385.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 363.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 335.2, 307.2. HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_3$, 363.1832; found 363.1825.

(*RS*)-1-(2-{3-[4-(4-Fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]propoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-189n).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-134n (44 mg, 0.109 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 163 μ L, 0.326 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (22 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (38 mg, 93%).



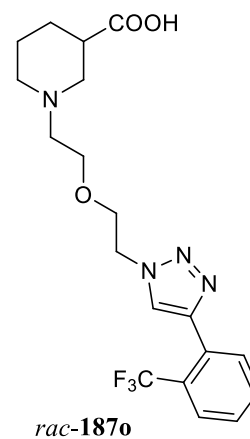
$R_f = 0.30$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3406$ (br), 2956, 2878, 2522, 1719, 1610, 1560, 1497, 1456, 1378, 1296, 1221, 1156, 1120, 1097, 1046, 975, 924, 842, 813, 754 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.8 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.21$ (qd, $J = 12.6/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.44

(qt, $J = 12.9/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.63 (d_{br}, $J = 13.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.82–1.91 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.97 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.10–2.18 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.30 (tt, $J = 11.9/3.6$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.36–2.48 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.75 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.44–3.53 (m, 4 H; CH_2OCH_2), 4.42–4.48 (m, 2 H; NNCH_2), 7.11–7.18 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.61–7.68 (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.11–8.15 (m, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.3 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.56$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.18 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.66 (NNCH_2CH_2), 45.31 (CHC=O), 48.57 (NNCH_2), 53.77 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.83 (NCH_2CH), 57.22 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 68.14 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 68.21 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 116.52 (d, $J_{\text{CF}} = 22.1$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 122.61 (CH_{tri}), 126.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.00 (d, $J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 147.13 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 163.19 (d, $J_{\text{CF}} = 245.3$ Hz; FC_{ar}), 183.86 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 399.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 377.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 363.2, 349.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_3$, 377.1989; found 377.1981.

(*RS*)-1-[2-(2-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}ethoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187o).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132o (55 mg, 0.125 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 188 μL , 0.375 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (23 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (50 mg, 97%).

$R_f = 0.34$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3405$ (br), 3073, 2965, 2876, 2623, 2506, 1713, 1583, 1440, 1360, 1316, 1225, 1175, 1125, 1056, 1035, 975, 956, 926, 868, 816, 757, 709, 659 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.4 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 1.23$ (qd, $J = 12.4/3.9$ Hz, 1 H;

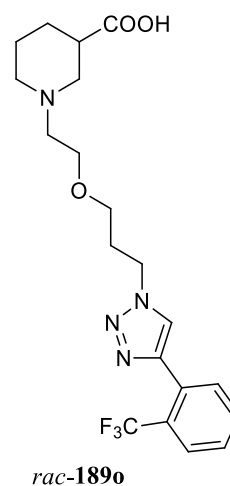


$\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.41 (qt, $J = 12.8/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.57 (dp, $J = 13.8/3.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.82–1.96 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.11 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.32 (tt, $J = 11.6/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.50–2.66 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.72 (d_{br}, $J = 11.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.96 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.58–3.70 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.94–4.00 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.67 (dd, $J = 5.8/4.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.60–7.66 (m, 2 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.86 (d_{br}, $J = 8.0$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.21 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.6 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.37$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.95 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.03 (CHC=O), 50.84 (NNCH_2), 53.45 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.68 (NCH_2CH), 57.14 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.39 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.33 (NNCH_2CH_2), 124.57 (q, $J_{\text{CF}} = 273.0$ Hz; F_3C), 125.93 (q, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz; CH_{tri}), 127.05 (q, $J_{\text{CF}} = 5.4$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.24 (q, $J_{\text{CF}} = 30.3$ Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}$), 128.61 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$),

129.93 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.36 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.00 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 145.16 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.57 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 435.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 413.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 385.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 413.1801; found 413.1801.

(*RS*)-1-[2-(3-{4-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}propoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-189o).

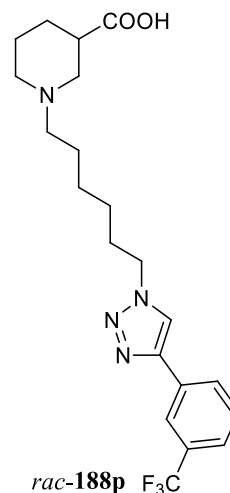
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-134o (41 mg, 0.090 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 270 μL , 0.540 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (38 mg, 99%).



R_f = 0.31 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br), 2955, 2876, 2511, 1712, 1582, 1450, 1380, 1316, 1224, 1172, 1124, 1056, 1035, 975, 925, 758, 706 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.3 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.24 (qd, J = 12.7/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.47 (qt, J = 13.1/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dbr, J = 13.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.86–1.96 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.02 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.19 (p, J = 6.2 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.33 (tt, J = 12.0/3.7 Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.44–2.57 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.81 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.97 (dbr, J = 11.6 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.45 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.51–3.60 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.58–7.65 (m, 2 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.85 (dbr, J = 7.8 Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.13 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.4 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.57 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.19 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.74 (NNCH_2CH_2), 45.35 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.29 (NNCH_2), 53.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.89 (NCH_2CH), 57.21 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 67.80 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.22 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 124.57 (q, J_{CF} = 273.1 Hz; F_3C), 125.71 (q, J_{CF} = 3.5 Hz; CH_{tri}), 127.04 (q, J_{CF} = 5.3 Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.22 (q, J_{CF} = 30.4 Hz; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}$), 128.68 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 129.92 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.35 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.01 ($\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 145.03 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.86 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 449.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 427.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 399.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 427.1957; found 427.1948.

(*RS*)-1-(6-{4-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}hexyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-188p).

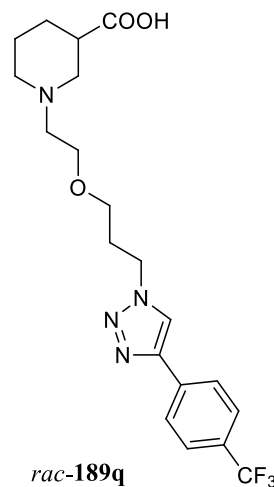
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-133p (35 mg, 0.077 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 116 μ L, 0.232 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (32 mg, 97%).



$R_f = 0.10$ (Et₂O 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3425$ (br), 3130, 2944, 2864, 1618, 1455, 1421, 1354, 1323, 1312, 1259, 1227, 1165, 1123, 1096, 1069, 987, 910, 806, 707, 698, 608 cm^{-1} . ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 22.1 °C, MeOD): $\delta = 1.23\text{--}1.34$ (m, 5 H; NNCH₂CH₂CH₂CH₂; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.42–1.55 (m, 3 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.69 (d_{br}, $J = 13.5$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.84 (td, $J = 12.0/2.8$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.90–1.98 (m, 4 H; NNCH₂CH₂; NCH_{2,ax}CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.25–2.31 (m, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.33 (tt, $J = 12.0/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.83 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.03 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.71 (d_{br}, $J = 7.7$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 8.02 (d_{br}, $J = 7.7$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 8.08 (s_{br}, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 8.43 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 24.1 °C, MeOD): $\delta = 25.13$ (CH₂CH₂CH), 26.21 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 26.46 (NNCH₂CH₂CH₂), 27.33 (NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 28.87 (CH₂CH₂CH), 30.31 (NNCH₂CH₂), 45.85 (CHC=O), 51.53 (NNCH₂), 53.95 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.06 (NCH₂CH), 59.15 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 122.94 (s_{br}; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 123.26 (CH_{tri}), 125.04 (q, $J_{\text{CF}} = 271.2$ Hz; F₃C), 126.04 (s_{br}; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 129.95 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.90 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.56 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.79 (q, $J_{\text{CF}} = 32.2$ Hz; F₃CC_{ar}), 147.19 (C_{ar}CH_{tri}), 183.84 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 447.2 ([M+Na]⁺), 425.2 (100%, [M+H]⁺), 397.2. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₈F₃N₄O₂, 425.2164; found 425.2164.

(*RS*)-1-[2-(3-{4-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}propoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-189q).

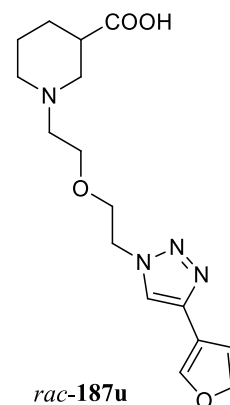
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-134q (43 mg, 0.094 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 141 μ L, 0.282 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (39 mg, 98%).



$R_f = 0.29$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3386, 2933, 2874, 1722, 1621, 1453, 1414, 1326, 1227, 1163, 1119, 1064, 1017, 974, 849, 805, 752 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 14.2 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.24$ (qd, $J = 12.3/3.2 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.46 (qbr, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (dbr, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (dbr, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.90–1.99 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.11 (p, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 3 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.34 (tt, $J = 11.4/3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CHC=O), 2.42–2.57 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.75 (dbr, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.97 (dbr, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.41 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.45–3.53 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.44 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH_2), 7.48 (dbr, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.64 (dbr, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.16 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 16.2 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.27$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.90 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.85 (NNCH_2CH_2), 44.83 (CHC=O), 48.44 (NNCH_2), 53.66 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.76 (NCH_2CH), 57.20 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 67.69 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 68.00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 123.22 (CH_{tri}), 124.59 (q, $J_{\text{CF}} = 271.2 \text{ Hz}$; F_3C), 126.08 (2 C; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 126.31 (q, $J_{\text{CF}} = 3.5 \text{ Hz}$, 2 C; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.91 (q, $J_{\text{CF}} = 32.5 \text{ Hz}$; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}$), 133.63 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 146.43 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.32 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 449.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 427.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 399.2, 222.8. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 427.1957; found 427.1949.

(*RS*)-1-{2-[2-(4-Furan-3-yl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-187u).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-132u (16 mg, 0.044 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 132 μ L, 0.264 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow solid (14 mg, 95%).



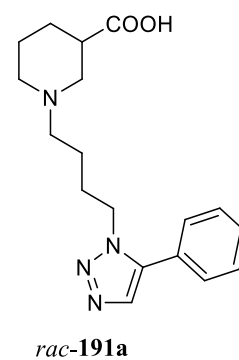
$R_f = 0.24$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3385$ (br), 3112, 2926, 2870, 2632, 2511, 1713, 1592, 1452, 1364, 1301, 1276, 1221, 1179, 1155, 1122, 1067, 1023, 952, 926, 907, 874, 793, 755 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.4 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.14$ (qd, $J = 12.7/4.0 \text{ Hz}$, 1 H;

$\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.33 (qt, $J = 13.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.50 (d_{br}, $J = 13.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.73 (td, $J = 12.0/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.82 (d_{br}, $J = 12.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.99 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.26 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.46 (ddd, $J = 13.8/6.6/4.4$ Hz, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.52–2.60 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.89 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.55–3.69 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.90–4.00 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.63 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 6.81 (s_{br}, 1 H; $\text{OCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.61 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H; $\text{OCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.69 (s_{br}, 1 H; $\text{OCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 8.19 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.9 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.63$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.10 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.30 (CHC=O), 50.80 (NNCH_2), 53.34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.66 (NCH_2CH), 57.06 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.86 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.15 (NNCH_2CH_2), 109.08 ($\text{OCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 116.16 ($\text{OCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 123.04 (CH_{tri}), 140.50 ($\text{OCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 141.13 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 145.03 ($\text{OCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 183.87 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 357.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 335.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 307.2, 279.2, 200.1, 156.1. HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$, 335.1719; found 335.1712.

(*RS*)-1-[4-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)butyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-191a).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-145a (140 mg, 0.393 mmol) was dissolved in 1 mL MeOH and NaOH (2 M, 590 μL , 1.179 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (14 h) and subsequent work-up yielded a pale yellow lyophilisate (119 mg, 93%).

$R_f = 0.36$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434$ (br), 3057, 2942, 2864, 2803, 2766, 2513, 1707, 1597, 1483, 1455, 1390, 1276, 1241, 1208, 1156, 1116, 1075, 1036, 1015, 998, 966, 926, 830, 768, 699, 676 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq

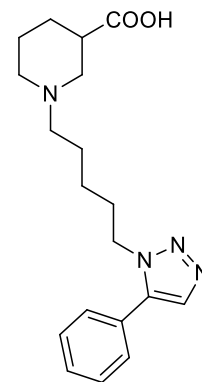


NaOD (1 M in D_2O)/MeOD, 21.8 °C): $\delta = 1.32$ (qd, $J = 12.8/4.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40–1.47 (m, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.55 (qt, $J = 13.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.69 (dp, $J = 13.4/3.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.80 (p, $J = 7.5$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 1.84 (td, $J = 12.0/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.94 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.95–2.01 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.26 (dd, $J = 9.0/6.8$ Hz, 1 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.35 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.79 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.01 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.52–7.55 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.56–7.63 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.82 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (1 M in D_2O)/MeOD, 21.1 °C): $\delta = 23.98$ ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.90 (NNCH_2CH_2), 29.23 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 46.11 (CHC=O), 49.34 (NNCH_2), 54.51 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.76 (NCH_2CH), 58.98 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 127.73 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$),

129.88 (2 C; CH_{ar,ortho}), 130.40 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.94 (CH_{ar,para}), 133.73 (CH_{tri}), 139.77 (C_{ar}CH_{tri}), 182.96 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 351.2 ([M+Na]⁺), 329.2 (100%, [M+H]⁺), 309.2, 184.1, 142.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₅N₄O₂, 329.1978; found 329.1971. HPLC purity = 98%.

(*RS*)-1-[5-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pentyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-192a).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-146a (40 mg, 0.108 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 162 µL, 0.324 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 7 h and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (37 mg, 100%).

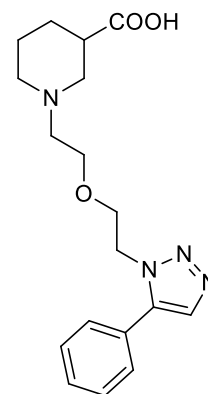


rac-192a

R_f = 0.34 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3418 (br), 2949, 2867, 2621, 2531, 1719, 1578, 1482, 1457, 1399, 1301, 1275, 1240, 1214, 1119, 1077, 1035, 1016, 968, 926, 832, 752, 700, 662 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O), 17.3 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.05 (p, J = 7.5 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂CH₂), 1.21–1.36 (m, 3 H; NNCH₂CH₂CH₂CH₂; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.47 (qt, J = 12.9/3.8 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.71 (p, J = 7.3 Hz, 3 H; NNCH₂CH₂; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.84–1.94 (m, 2 H; CH₂CH_{2,eq}CH; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.97 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.15–2.24 (m, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.32 (tt, J = 11.7/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.77 (d_{br}, J = 11.5 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.91 (d_{br}, J = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.41 (t, J = 7.0 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.43–7.49 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}), 7.52–7.58 (m, 3 H; CH_{ar,meta}; CH_{ar,para}), 7.77 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O), 0.0 °C, 1,4-dioxane): δ = 23.98 (NNCH₂CH₂CH₂), 24.36 (CH₂CH₂CH), 24.84 (NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 28.13 (CH₂CH₂CH), 29.41 (NNCH₂CH₂), 45.12 (CHC=O), 48.73 (NNCH₂), 53.41 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.15 (NCH₂CH), 58.19 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 126.48 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.46 (2 C; CH_{ar,ortho}), 129.86 (2 C; CH_{ar,meta}), 130.61 (CH_{ar,para}), 133.60 (CH_{tri}), 139.48 (C_{ar}CH_{tri}), 183.64 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 365.2 ([M+Na]⁺), 343.2 (100%, [M+H]⁺), 257.2, 198.1, 142.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₇N₄O₂, 343.2134; found 343.2134. HPLC purity = 99%.

(*RS*)-1-{2-[2-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193a).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ester *rac*-147a (85 mg, 0.228 mmol) was dissolved in 1 mL MeOH, then NaOH (2 M, 342 μ L, 0.684 mmol, 3 eq) was added and the mixture was stirred for 5 h. After work-up a slightly yellow solid (76 mg, 97%) was obtained.

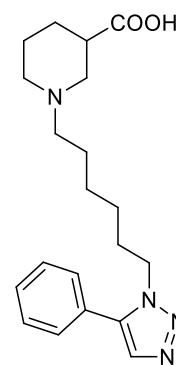


rac-193a

R_f = 0.26 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3417 (br), 2953, 2877, 2617, 2479, 1713, 1596, 1482, 1455, 1381, 1304, 1276, 1244, 1213, 1122, 1076, 1057, 1036, 1016, 965, 925, 867, 834, 753, 700, 663 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 18.1 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.21 (qd, J = 12.8/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.39 (qt, J = 13.3/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.61 (dp, J = 13.5/3.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.75 (td, J = 12.3/2.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (dbr, J = 14.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.92 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.26 (t, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.29–2.40 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.56 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.79 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.34–3.45 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.78–3.82 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.65 (t, J = 5.1 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.52–7.55 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.55–7.59 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.82 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 20.9 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.12 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.39 (CHC=O), 48.56 (NNCH_2), 53.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.58 (NCH_2CH), 56.98 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.60 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.19 (NNCH_2CH_2), 126.55 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.61 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.89 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.64 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 133.66 (CH_{tri}), 140.16 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.80 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 367.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 345.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 289.2, 200.1, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$, 345.1927; found 345.1925. HPLC purity = 99%.

(*RS*)-1-[6-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)hexyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-194a).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-148a (100 mg, 0.260 mmol) was dissolved in 1 mL MeOH and NaOH (2 M, 390 μ L, 0.780 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white solid (77 mg, 83%).



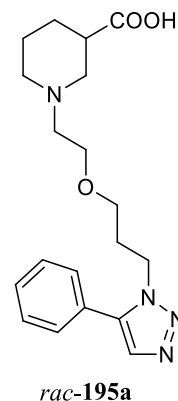
rac-194a

R_f = 0.10 (Et_2O 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 (br), 3057, 2940, 2861, 2480 (br), 1715, 1601, 1483, 1456, 1380, 1240, 1207, 1118, 1076, 1015, 965, 832, 768, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 21.2 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 0.92–1.04 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.17–1.30 (m, 3 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.46 (qt, J = 13.1/3.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (p, J = 7.1 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2),

1.66 (d_{br}, $J = 13.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.74 (td, $J = 12.1/2.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.89–1.94 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.03–2.15 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.31 (tt, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.71 (d_{br}, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.93 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.33–7.37 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.44–7.48 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.66 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 23.1 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.70$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.68 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 25.88 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.76 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.66 (NNCH_2CH_2), 45.43 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.88 (NNCH_2), 53.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.63 (NCH_2CH), 58.62 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 126.64 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.23 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.87 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.54 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 133.44 (CH_{tri}), 139.20 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.91 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 379.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 357.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 279.1, 212.2, 194.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$, 357.2291; found 357.2289.

(*RS*)-1-{2-[3-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-195a).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-149a (45 mg, 0.116 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 175 μL , 0.349 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 16 h and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (53 mg, 99%).

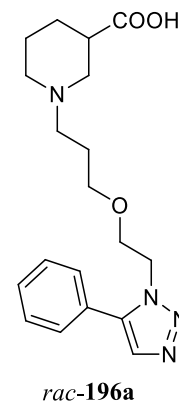


$R_f = 0.31$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3409$ (br), 2958, 2619, 2477 (br), 2352, 1714, 1594, 1557, 1538, 1519, 1504, 1438, 1454, 1388, 1301, 1274, 1243, 1217, 1120, 1075, 1038, 1015, 999, 969, 950, 924, 871, 835, 750, 699, 665 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 17.7 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 1.25$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.45 (qt, $J = 13.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.66 (dp, $J = 13.7/3.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85–1.94 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.95–2.05 (m, 3 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.26–2.38 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.75 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.90 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.28 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.34 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.52 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.47–7.52 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.54–7.59 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.80 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 19.6 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.59$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.18 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.65 (NNCH_2CH_2), 45.38 ($\text{CHC}=\text{O}$), 46.09 (NNCH_2), 53.80 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.81 (NCH_2CH), 57.10 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 67.56 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.94 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 126.58 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.47 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.88 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.63 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 133.59 (CH_{tri}), 139.71 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.87 ($\text{C}=\text{O}$)

ppm. MS (ESI+) m/z : 381.2 ($[M+Na]^+$), 359.2 (100%, $[M+H]^+$), 303.2, 214.1, 156.1. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{27}N_4O_3$, 359.2083; found 359.2075. HPLC purity = 100%.

(*RS*)-1-{3-[2-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]propyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-196a).

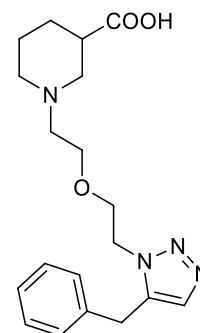
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The corresponding ester *rac*-150a (58 mg, 0.150 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 225 μ L, 0.450 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (20 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (53 mg, 99%).



R_f = 0.32 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 (br), 3058, 2954, 2871, 2622, 2531, 1717, 1594, 1486, 1457, 1389, 1302, 1275, 1243, 1210, 1157, 1118, 1035, 1017, 965, 849, 769, 701, 661 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 18.6 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.26 (qd, J = 12.8/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40–1.52 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.69 (dbr, J = 13.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.80 (td, J = 12.1/2.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.91 (dbr, J = 12.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.00–2.08 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.30 (tt, J = 12.0/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.73 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.89 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.25 (t, J = 6.2 Hz, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.78 (t, J = 5.0 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.63 (t, J = 5.0 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.52 (dd, J = 6.8/3.1 Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.54–7.59 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.82 (d, J = 0.7 Hz, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O), 20.2 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.86 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.44 (CHC=O), 48.59 (NNCH_2), 53.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.34 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.39 (NCH_2CH), 69.04 (NNCH_2CH_2), 69.90 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 126.56 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.57 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.90 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.63 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 133.61 (CH_{tri}), 140.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.98 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 381.2 ($[M+Na]^+$), 359.2 (100%, $[M+H]^+$), 339.1, 262.1, 170.1. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{27}N_4O_3$, 359.2083; found 359.2074. HPLC purity = 99%.

(*RS*)-1-{2-[2-(5-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193b).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147b (42 mg, 0.109 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 328 μ L, 0.655 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (37 mg, 95%).

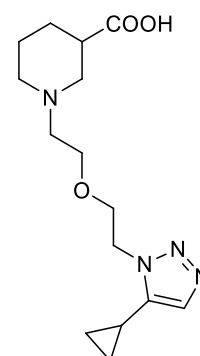


rac-193b

R_f = 0.31 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3397 (br), 2954, 2627, 2522, 1721, 1603, 1585, 1549, 1495, 1455, 1433, 1401, 1375, 1298, 1274, 1238, 1221, 1121, 1075, 1056, 1029, 953, 924, 838, 817, 751, 726, 698, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.21 (qd, J = 12.8/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40 (qt, J = 12.9/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (dp, J = 13.7/3.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.75 (td, J = 12.1/2.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88 (dbr, J = 12.7 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.96 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.28 (tt, J = 12.0/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.34–2.47 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.58 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.85 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.39–3.51 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.69–3.75 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.14 (s, 2 H; $\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 4.46 (t, J = 5.2 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.25 (dbr, J = 7.5 Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.33 (tt, J = 7.4/1.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.39 (tbr, J = 7.3 Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.57 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.60 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.14 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.97 ($\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 45.37 (CHC=O), 48.28 (NNCH_2), 53.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.62 (NCH_2CH), 56.96 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.77 (OCH_2), 68.86 (OCH_2), 127.88 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.27 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.69 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 134.06 (CH_{tri}), 137.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_2\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 139.00 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.81 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 381.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 359.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 200.1, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$, 359.2083; found 359.2076.

(*RS*)-1-{2-[2-(5-Cyclopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193c).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147c (52 mg, 0.155 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 232 μ L, 0.464 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (23 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow resin (47 mg, 99%).



rac-193c

R_f = 0.25 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3416 (br), 3088, 3004, 2952, 2872, 2620, 2486, 1712, 1594, 1562, 1445, 1380, 1299, 1235, 1185, 1122, 1059, 976, 953, 925, 884, 831, 752, 703, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 21.7 $^\circ\text{C}$, MeOH): δ = 0.72–0.79 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.08–1.13 (m, 2 H;

$\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.26 (qd, $J = 12.5/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.45 (qt, $J = 12.9/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.64 (dp, $J = 13.7/3.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.86–1.95 (m, 3 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 2.08 (t, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.32 (tt, $J = 11.5/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.53–2.63 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.69 (dbr, $J = 11.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.92 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.58–3.69 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.96–4.03 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.66 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.41 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 23.0 °C, MeOH): $\delta = 3.41$ ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.00 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.05 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 23.91 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.61 ($\text{CHC}=\text{O}$), 47.66 (NNCH_2), 53.09 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.02 (NCH_2CH), 56.57 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.11 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.53 (NNCH_2CH_2), 130.33 (CH_{tri}), 142.36 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.03 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 331.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 309.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 227.0, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$, 309.1927; found 309.1926.

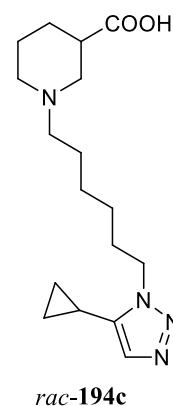
(*RS*)-1-[6-(5-Cyclopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)hexyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-194c).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-148c (60 mg, 0.172 mmol) was dissolved in 2.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 258 μL , 0.516 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a brownish resin (54 mg, 98%).

$R_f = 0.15$ (Et_2O 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3407$ (br), 3019, 2937, 2860, 1720, 1597, 1562, 1451, 1378, 1303, 1216, 1117, 1058, 1032, 978, 927, 885, 824, 751, 703, 667 cm^{-1} .

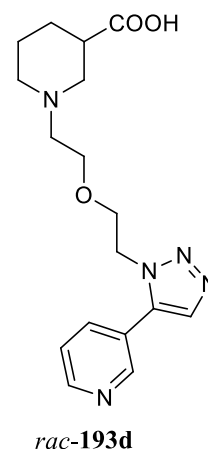
^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.7 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 0.71$ –0.75 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.07–1.12 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.24–1.34

(m, 5 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.42–1.55 (m, 3 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.71 (dbr, $J = 13.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.83–1.88 (m, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 1.88–1.94 (m, 4 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.97 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.28–2.38 (m, 3 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.87 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.02 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.37 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 21.4 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 3.96$ ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.54 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 24.60 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 25.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 26.14 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.96 ($\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.40 (NNCH_2CH_2), 45.38 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.47 (NNCH_2), 53.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.40 (NCH_2CH), 58.64 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 130.63 (CH_{tri}), 142.25 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.94 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 343.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 321.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 303.2, 275.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$, 321.2291; found 321.2290.



(*RS*)-1-(2-{2-[5-(Pyridin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193d).

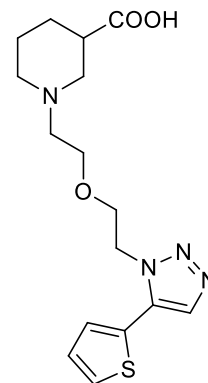
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147d (38 mg, 0.102 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 306 μ L, 0.612 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (40 h) and subsequent work-up yielded a brownish resin (32 mg, 92%).



$R_f = 0.20$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3363$ (br), 2924, 2524, 1715, 1660, 1633, 1574, 1469, 1453, 1408, 1304, 1246, 1215, 1122, 1017, 966, 925, 814, 754, 711 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:1), 17.7 $^\circ\text{C}$): $\delta = 1.25$ (qd, $J = 12.7/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.44 (qt, $J = 13.0/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.65 (dbr, $J = 13.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.79 (td, $J = 12.1/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.91 (dbr, $J = 13.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.97 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.30 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.35–2.48 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.64 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.87 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.44–3.56 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.89 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.69 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.70 (ddd, $J = 8.0/5.0/0.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.00 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.14 (ddd, $J = 8.0/2.3/1.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.72 (dd, $J = 5.0/1.6$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.75 (dd, $J = 2.3/0.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 1:1), 19.5 $^\circ\text{C}$): $\delta = 25.06$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.54 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.79 ($\text{CHC}=\text{O}$), 49.27 (NNCH_2), 54.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.21 (NCH_2CH), 57.57 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.19 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.76 (NNCH_2CH_2), 124.35 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.62 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.52 (CH_{tri}), 137.28 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 138.91 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 149.39 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 150.79 ($\text{NCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 183.75 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 368.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 346.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 279.1, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$, 346.1879; found 346.1878.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(Thiophen-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193e).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147e (58 mg, 0.153 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 230 μ L, 0.460 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (26 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (49 mg, 91%).

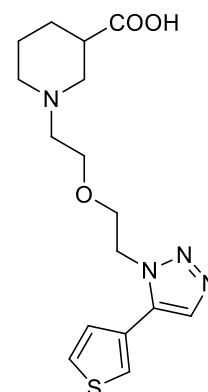


rac-193e

$R_f = 0.28$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3432$ (br), 3098, 2954, 2876, 2626, 2534, 1719, 1637, 1586, 1451, 1422, 196, 1275, 1242, 1197, 1119, 1053, 1020, 992, 852, 937, 847, 718 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.20$ (qd, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40 (qt, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (dp, $J = 13.4/3.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.74 (td, $J = 12.3/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (dbr, $J = 12.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.94 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.27 (tt, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.33–2.45 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.58 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.83 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.42–3.53 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.84–3.89 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.68 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.23 (dd, $J = 5.2/3.6$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.41 (dd, $J = 3.7/1.2$ Hz, 1 H; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.67 (dd, $J = 5.2/1.2$ Hz, 1 H; SCH_{ar}), 7.86 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.62$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.38 (CHC=O), 48.90 (NNCH_2), 53.53 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.65 (NCH_2CH), 57.04 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.79 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.08 (NNCH_2CH_2), 125.95 (SC_{ar}), 129.02 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.77 (SCH_{ar}), 130.17 ($\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.95 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.75 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 373.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 351.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 299.2, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 351.1491; found 351.1485.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(Thiophen-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193f).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147f (55 mg, 0.145 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 218 μ L, 0.436 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (20 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (51 mg, 100%).



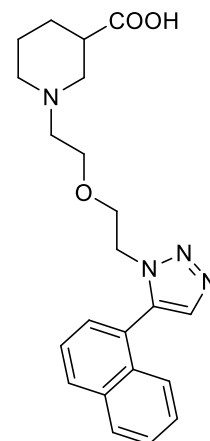
rac-193f

$R_f = 0.30$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3417$ (br), 3104, 2955, 2621, 2481, 1709, 1589, 1449, 1365, 1301, 1243, 1220, 1122, 1035, 972, 953, 924, 889, 861, 793, 753, 701, 663 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.3 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.21$ (qd, $J = 12.6/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40 (qt, $J = 13.0/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.61 (dp, $J = 13.7/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.77 (td, $J = 12.1/2.9$

Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (d_{br}, $J = 13.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.95 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.27 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.33–2.46 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.59 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.82 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.39–3.52 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.82–3.89 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.67 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.33 (dd, $J = 5.0/1.4$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.63 (dd, $J = 5.0/2.9$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.76 (dd, $J = 2.9/1.4$ Hz, 1 H; $\text{SCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.83 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 23.7 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.56$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.07 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.29 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.81 (NNCH_2), 53.54 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.57 (NCH_2CH), 57.03 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.64 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.13 (NNCH_2CH_2), 126.16 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 127.07 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 128.01 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.52 ($\text{SCH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.48 (CH_{tri}), 135.66 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.68 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 373.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 351.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 200.1, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 351.1491; found 351.1482.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(Naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193g).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147g (84 mg, 0.199 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 298 μL , 0.596 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (15 h) and subsequent work-up yielded a slightly red lyophilisate (76 mg, 97%).



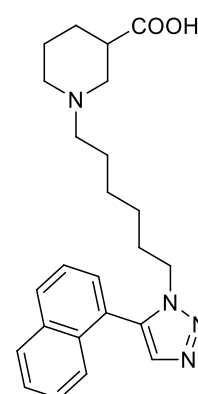
rac-193g

$R_f = 0.25$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431$ (br), 3052, 2951, 2871, 2621, 2503, 1717, 1594, 1506, 1450, 1393, 1305, 1244, 1216, 1122, 1057, 1019, 991, 949, 925, 868, 835, 807, 780, 741, 702, 682, 656 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.6 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 1.21$ (qd, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40 (qt, $J = 12.9/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (dp, $J = 13.7/3.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.75 (td, $J = 12.1/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88 (d_{br}, $J = 12.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.96 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.28 (tt, $J = 12.0/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.34–2.47 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.58 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.85 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.00–3.11 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.28 (t, $J = 4.6$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.31 (d_{br}, $J = 7.8$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.37 (td, $J = 7.8/1.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.48 (t_{br}, $J = 7.7$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.57 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 25.0 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.52$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.08 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.24 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.46 (NNCH_2), 53.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$),

56.59 (NCH₂), 56.67 (NCH₂), 68.08 (OCH₂), 69.02 (OCH₂), 123.55 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 124.87 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 126.02 (CH_{ar}), 127.49 (CH_{ar}), 128.18 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.32 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.58 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 131.20 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 131.92 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 133.94 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 134.88 (CH_{tri}), 137.68 (C_{ar}CH_{tri}), 183.62 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z: 417.2 ([M+Na]⁺), 395.2 (100%, [M+H]⁺), 339.2. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₇N₄O₃, 395.2083; found 395.2083.

(*RS*)-1-{6-[5-(Naphthalen-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]hexyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-194g).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-148g (100 mg, 0.230 mmol) was dissolved in 2.0 mL MeOH and NaOH (2 M, 345 µL, 0.690 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (89 mg, 95%).



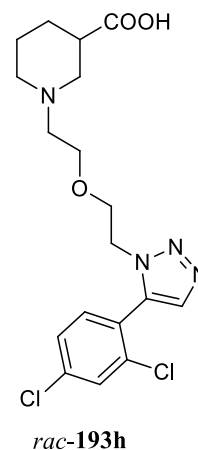
rac-194g

$R_f = 0.10$ (Et₂O 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428$ (br), 3054, 2941, 2861, 2620, 2528, 1717, 1594, 1506, 1450, 1393, 1312, 1278, 1242, 1213, 1114, 1111, 1058, 1019, 987, 949, 869, 808, 781, 739, 709, 657 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/ D₂O, 22.1 °C, MeOD): $\delta = 0.95$ (p, $J = 7.4$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.04 (p, $J = 7.4$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂CH₂), 1.20–1.28 (m, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 1.34 (qd, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.51–1.60 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.60 (p, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 1.69 (dp, $J = 13.5/3.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.80 (td, $J = 11.9/2.8$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.93 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 1.99 (dbr, $J = 13.1$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.11 (dd, $J = 10.1/6.1$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.36 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.77 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 3.02 (dbr, $J = 11.3$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.44 (dbr, $J = 8.3$ Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.54 (dd, $J = 7.0/1.1$ Hz, 1 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.55–7.58 (m, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.63 (ddd, $J = 8.2/6.8/1.2$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.68 (dd, $J = 8.3/7.0$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 7.68 (s, 1 H; CH_{tri}), 8.04 (dbr, $J = 8.2$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 8.12 (dbr, $J = 8.3$ Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/ D₂O, 23.1 °C, MeOD): $\delta = 25.64$ (CH₂CH₂CH), 26.66 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 26.76 (NNCH₂CH₂CH₂), 27.59 (NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 29.27 (CH₂CH₂CH), 30.49 (NNCH₂CH₂), 46.14 (CHC=O), 49.34 (NNCH₂), 54.58 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.88 (NCH₂CH), 59.74 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 124.89 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 125.19 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 126.47 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 127.92 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 128.62 (CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.89 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.99 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 131.70 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 132.93 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 134.98

($C_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 135.09 (CH_{tri}), 137.64 ($C_{ar}CH_{tri}$), 183.03 ($C=O$) ppm. MS (ESI+) m/z : 429.2 (100%, $[M+Na]^+$), 407.2 ($[M+H]^+$), 349.3, 212.2. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{31}N_4O_2$, 407.2447; found 407.2448.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(2,4-Dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193h).

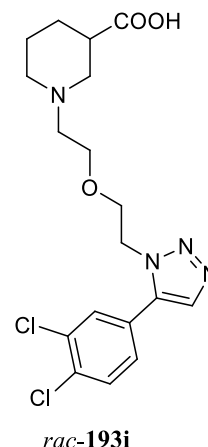
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-**147h** (57 mg, 0.129 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 194 μ L, 0.387 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (18 h) and subsequent work-up yielded a pale yellow resin (53 mg, 99%).



R_f = 0.34 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433 (br), 2955, 2876, 2627, 2529, 1720, 1637, 1603, 1553, 1464, 4375, 1306, 1272, 1239, 1208, 1120, 1104, 1077, 1016, 966, 924, 867, 831, 806, 725, 702, 668 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.7 $^{\circ}C$, 1,4-dioxane): δ = 1.22 (qd, J = 12.6/3.6 Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,ax}CH$), 1.41 (qt, J = 13.0/3.9 Hz, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH$), 1.62 (dbr, J = 13.6 Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH$), 1.79 (td, J = 12.0/2.8 Hz, 1 H; $CH_{2,ax}CH_2CH_2CH$), 1.88 (dbr, J = 12.3 Hz, 1 H; $CH_2CH_{2,eq}CH$), 1.96 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $NCH_{2,ax}CH$), 2.28 (tt, J = 11.9/3.8 Hz, 1 H; $CHC=O$), 2.32–2.46 (m, 2 H; $OCH_2CH_2NCH_2$), 2.60 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $CH_{2,eq}CH_2CH_2CH$), 2.84 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $NCH_{2,eq}CH$), 3.36–3.48 (m, 2 H; $OCH_2CH_2NCH_2$), 3.69–3.79 (m, 2 H; $NNCH_2CH_2$), 4.51 (dd, J = 5.6/4.2 Hz, 2 H; $NNCH_2$), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1 H; $ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.52 (dd, J = 8.3/2.1 Hz, 1 H; $ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1 H; $ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 7.84 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^{\circ}C$, 1,4-dioxane): δ = 24.62 (CH_2CH_2CH), 28.12 (CH_2CH_2CH), 45.32 ($CHC=O$), 48.96 ($NNCH_2$), 53.58 ($CH_2CH_2CH_2CH$), 56.71 (NCH_2CH), 57.01 ($OCH_2CH_2NCH_2$), 68.55 ($OCH_2CH_2NCH_2$), 69.14 ($NNCH_2CH_2$), 124.42 ($C_{ar}C_{ar}CH_{tri}$), 128.52 ($ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 130.52 ($ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 133.65 ($ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 134.98 (CH_{tri}), 135.04 ($ClC_{ar}C_{ar}$), 136.11 ($C_{ar}CH_{tri}$), 137.30 ($ClC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}$), 183.69 ($C=O$) ppm. MS (ESI+) m/z : 415.1/413.1 (100%, $[M+H]^+$), 395.2, 222.8. HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ calcd for $C_{18}H_{23}Cl_2N_4O_3$, 413.1147; found 413.1150.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(3,4-Dichlorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193i).

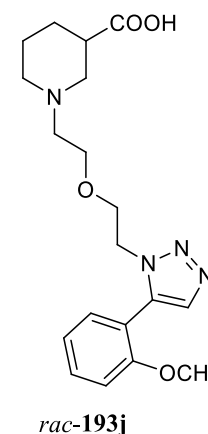
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147i (52 mg, 0.118 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 354 μ L, 0.707 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (20 h) and subsequent work-up yielded a pale white lyophilisate (45 mg, 93%).



R_f = 0.32 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428 (br), 2954, 2876, 2626, 2526, 1720, 1637, 1559, 1462, 1375, 1302, 1242, 1210, 1134, 1121, 1057, 1031, 969, 953, 924, 885, 828, 802, 701, 669, 590, 546 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.17 (qd, J = 12.7/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.37 (qt, J = 13.0/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.54 (dp, J = 13.7/3.1 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.67 (td, J = 12.0/2.6 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.85 (dbr, J = 12.8 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.89 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.22–2.29 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; CHC=O), 2.32–2.38 (m, 1 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.53 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.82 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.36–3.47 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.78–3.85 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.57 (dd, J = 6.5/3.5 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.41 (dd, J = 8.3/2.1 Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1 H; $\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.75 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.70 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.24 (CHC=O), 48.86 (NNCH_2), 53.71 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.84 (NCH_2CH), 57.24 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.81 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.43 (NNCH_2CH_2), 126.87 (C_{ar}), 129.27 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.22 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 131.81 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.20 (C_{ar}), 133.80 (CH_{tri}), 134.13 ($\text{ClC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 137.91 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 183.48 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 437.1/435.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 415.1/413.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 245.0. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 413.1147; found 413.1143.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(2-Methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193j).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147j (44 mg, 0.109 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 328 μ L, 0.656 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (44 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (41 mg, 100%).



R_f = 0.28 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3411 (br), 2951, 2840, 2480, 1709, 1654, 1607, 1582, 1485, 1465, 1388, 1282, 1251, 1214, 1182, 1163, 1121, 1051, 1023, 966, 926, 867, 834, 794, 756, 703, 664 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD

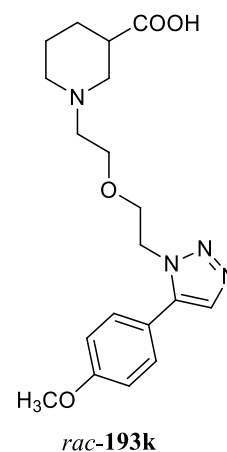
(0.1 M in D₂O)/D₂O, 17.4 °C, MeOH): δ = 1.26 (qd, J = 12.7/3.9 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46 (qt, J = 13.0/3.8 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dbr, J = 13.6 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.81 (td, J = 12.1/2.7 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.93 (dbr, J = 13.4 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.99 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.26–2.47 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.66 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.88 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.36–3.47 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 3.87 (s, 3 H; CH₃), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.18 (td, J = 7.5/1.0 Hz, 1 H; OC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.24 (dbr, J = 8.5 Hz, 1 H; OC_{ar}CH_{ar}), 7.37 (dd, J = 7.5/1.7 Hz, 1 H; OC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.61 (ddd, J = 8.4/7.5/1.8 Hz, 1 H; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.76 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 24.2 °C, MeOH): δ = 25.11 (CH₂CH₂CH), 28.62 (CH₂CH₂CH), 45.81 (CHC=O), 49.40 (NNCH₂), 54.04 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.39 (CH₃), 57.34 (NCH₂CH), 57.61 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.77 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.49 (NNCH₂CH₂), 112.82 (OC_{ar}CH_{ar}), 115.57 (OC_{ar}C_{ar}), 122.21 (OC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.46 (OC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 133.22 (OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 134.59 (CH_{tri}), 137.27 (C_{ar}CH_{tri}), 157.54 (OC_{ar}), 183.55 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 397.2 ([M+Na]⁺), 375.2 (100%, [M+H]⁺), 319.2, 200.1, 156.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₇N₄O₄, 375.2032; found 375.2031.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193k).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147k (67 mg, 0.166 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 250 μ L, 0.499 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (19 h) and subsequent work-up yielded a pale yellow resin (51 mg, 82%).

R_f = 0.09 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433 (br), 3038, 2944, 2870, 2838, 2537, 1711, 1614, 1577, 1561, 1497, 1444, 1384, 1288, 1251, 1210, 1180, 1158, 1120, 1055, 1035, 1019, 964, 926, 836, 797, 765, 702, 668, 633, 607 cm⁻¹.

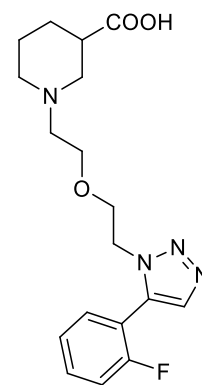
¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 16.6 °C, MeOH): δ = 1.19 (qd, J = 12.7/4.0 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.38 (qt, J = 13.0/3.7 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.59 (dbr, J = 13.5 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.69 (td, J = 12.1/2.7 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.83–1.90 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.91 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.21–2.38 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.53 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.80 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.32–3.44 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.73–3.82 (m, 2 H; NNCH₂CH₂), 3.85 (s, 3 H; CH₃), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.05–7.09 (m, 2 H; OC_{ar}CH_{ar}), 7.39–7.43 (m, 2 H; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.68 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 16.6 °C, MeOH): δ = 24.17 (CH₂CH₂CH), 27.68 (CH₂CH₂CH), 44.88 (CHC=O), 47.95 (NNCH₂), 53.03 (CH₂CH₂CH₂CH),



55.56 (CH₃), 56.19 (NCH₂CH), 56.55 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.12 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.76 (NNCH₂CH₂), 114.78 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}), 118.50 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 130.59 (2 C; OC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.81 (CH_{tri}), 139.37 (C_{ar}CH_{tri}), 160.16 (OC_{ar}), 183.27 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 397.2 ([M+Na]⁺), 375.2 (100, [M+H]⁺), 319.2, 200.1, 142.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₇N₄O₄, 375.2032; found 375.2032.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(2-Fluorophenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193I).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147I (41 mg, 0.105 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 158 µL, 0.315 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (38 mg, 100%).

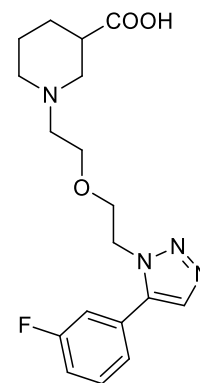


rac-193I

$R_f = 0.29$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3407$ (br), 2955, 2627, 2530, 1720, 1624, 1582, 1481, 1453, 1416, 1270, 1223, 1122, 1037, 1020, 967, 654, 925, 872, 840, 817, 760, 701 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.0 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 1.21$ (qd, $J = 12.7/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.40 (qt, $J = 13.0/3.9$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.62 (dp, $J = 13.6/3.0$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.77 (td, $J = 12.1/2.7$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.87 (dbr, $J = 12.9$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.93 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.26 (tt, $J = 11.8/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.30–2.41 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.58 (dbr, $J = 11.6$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.80 (dbr, $J = 11.7$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.35–3.45 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.77–3.82 (m, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.34 (ddd, $J = 9.9/8.6/1.0$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}), 7.38 (td, $J = 7.6/1.0$ Hz, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.50 (td, $J = 7.5/1.8$ Hz, 1 H; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.60 (tdd, $J = 7.6/5.3/1.8$ Hz, 1 H; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.88 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 19.4 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.60$ (CH₂CH₂CH), 28.12 (CH₂CH₂CH), 45.39 (CHC=O), 48.95 (NNCH₂), 53.51 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.58 (NCH₂CH), 56.95 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.52 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.15 (NNCH₂CH₂), 114.40 (d, $J_{CF} = 14.8$ Hz; FC_{ar}C_{ar}), 116.92 (d, $J_{CF} = 21.1$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}), 125.71 (d, $J_{CF} = 3.6$ Hz; FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 132.12 (FC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 133.29 (d, $J_{CF} = 8.5$ Hz; FC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 134.34 (C_{ar}CH_{tri}), 134.88 (CH_{tri}), 159.93 (d, $J_{CF} = 247.4$ Hz; FC_{ar}), 183.82 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 385.2 ([M+Na]⁺), 363.2 (100, [M+H]⁺), 345.2, 200.1, 156.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₄FN₄O₃, 363.1832; found 363.1826.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(3-Fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193m).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147m (50 mg, 0.128 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 384 μ L, 0.768 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (46 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (44 mg, 95%).

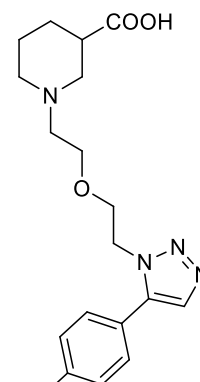


rac-193m

$R_f = 0.30$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3439$ (br), 3066, 2956, 2629, 2534, 1719, 1618, 1587, 1478, 1452, 1399, 1305, 1250, 1219, 1191, 1152, 1120, 1081, 1030, 972, 953, 925, 864, 793, 733, 695, 963, 659 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.26$ (qd, $J = 12.4/3.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.44 (qt, $J = 13.5/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.64 (dp, $J = 13.7/3.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.84–1.94 (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.06 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.30 (tt, $J = 11.6/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.40–2.52 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.64 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.84 (dbr, $J = 11.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.41–3.51 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.78–3.86 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.66 (dd, $J = 6.0/4.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.27–7.37 (m, 3 H; CH_{ar}), 7.57 (td, $J = 8.0/5.9$ Hz, 1 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.85 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.29$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.93 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.70 (NNCH_2), 53.57 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.43 (NCH_2CH), 56.97 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.24 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.22 (NNCH_2CH_2), 116.55 (d, $J_{\text{CF}} = 23.3$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 117.47 (d, $J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 125.65 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.45 (d, $J_{\text{CF}} = 8.7$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 131.82 (d, $J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.88 (CH_{tri}), 139.03 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 163.18 (d, $J_{\text{CF}} = 245.4$ Hz; FC_{ar}), 183.34 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 385.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 363.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 345.2, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_3$, 363.1832; found 363.1825.

(*RS*)-1-(2-{2-[5-(4-Fluorophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethoxy}ethyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193n).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147n (48 mg, 0.123 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 369 μ L, 0.738 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (20 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (44 mg, 99%).



rac-193n

$R_f = 0.42$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3418$ (br), 2955, 2878, 2503, 1709, 1593 (breit), 1495, 1449, 1391, 1305, 1228, 1162, 1122, 1026, 1014, 966, 925, 844, 816, 753 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.8 $^\circ\text{C}$,

1,4-dioxane): $\delta = 1.20$ (qd, $J = 12.8/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.40 (qt, $J = 13.2/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.61 (d_{br}, $J = 13.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.75 (td, $J = 12.3/2.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (d_{br}, $J = 12.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.93 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.26 (tt, $J = 12.0/3.9$ Hz, 1 H; CHC=O), $2.30\text{--}2.43$ (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.57 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.81 (d_{br}, $J = 11.7$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), $3.36\text{--}3.49$ (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), $3.77\text{--}3.86$ (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.30 (t_{br}, $J = 8.8$ Hz, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), $7.51\text{--}7.57$ (m, 2 H; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.81 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.6°C , 1,4-dioxane): $\delta = 24.62$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.38 (CHC=O), 48.54 (NNCH_2), 53.53 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.62 (NCH_2CH), 57.01 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.70 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.15 (NNCH_2CH_2), 116.86 (d, $J_{\text{CF}} = 22.1$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 122.71 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.84 (d, $J_{\text{CF}} = 8.8$ Hz, 2 C; $\text{FC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.73 (CH_{tri}), 139.35 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 164.01 (d, $J_{\text{CF}} = 247.8$ Hz; FC_{ar}), 183.77 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 385.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 363.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 307.2 , 156.1 . HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_3$, 363.1832 ; found 363.1824 .

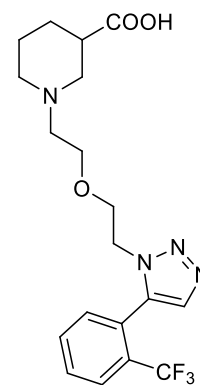
(*RS*)-1-[2-(2-{5-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}ethoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-193o).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-147o (57 mg, 0.129 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 386 μL , 0.772 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (30 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (53 mg, 100%).

$R_f = 0.34$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3406$ (br), 2952, 2494, 1711, 1582, 1449, 1381, 1315, 1269, 1243, 1209, 1176, 1125, 1073, 1034, 1019, 966, 839, 758 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 17.7°C , 1,4-dioxane): $\delta =$

1.27 (qd, $J = 12.5/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.46 (qt, $J = 12.7/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dp, $J = 13.6/3.1$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), $1.85\text{--}1.98$ (m, 2 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.08 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.32 (tt, $J = 11.6/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), $2.45\text{--}2.57$ (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.70 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.90 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), $3.44\text{--}3.55$ (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), $3.72\text{--}3.80$ (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.53 (d_{br}, $J = 7.5$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.75 (t_{br}, $J = 7.6$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.79 (t_{br}, $J = 7.8$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.85 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.95 (d_{br}, $J = 7.7$ Hz, 1 H; $\text{F}_3\text{CC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.6°C , 1,4-dioxane): $\delta = 24.37$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 27.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.08 (CHC=O), 48.61 (NNCH_2), 53.65 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.57 (NCH_2CH), 56.95 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.21 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.87

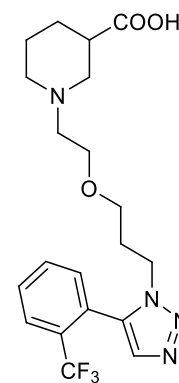


rac-193o

(NNCH₂CH₂), 124.09 (q, $J_{\text{CF}} = 273.2$ Hz; F₃C), 124.37 (q, $J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz; F₃CC_{ar}C_{ar}), 127.46 (q, $J_{\text{CF}} = 5.0$ Hz; F₃CC_{ar}CH_{ar}), 129.94 (q, $J_{\text{CF}} = 30.1$ Hz; F₃CC_{ar}), 131.43 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.09 (F₃CC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.23 (F₃CC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 135.13 (CH_{tri}), 136.35 (C_{ar}CH_{tri}), 183.52 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 435.2 ([M+Na]⁺), 413.2 (100%, [M+H]⁺), 242.3. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₄F₃N₄O₃, 413.1801; found 413.1792.

(*RS*)-1-[2-(3-{5-[2-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}propoxy)ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-195o).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-149o (50 mg, 0.110 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 330 μ L, 0.660 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (40 mg, 85%).

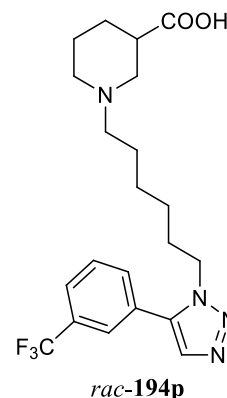


rac-195o

$R_f = 0.31$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3418$ (br), 2933, 2506, 1714, 1581, 1449, 1380, 1315, 1268, 1242, 1176, 1123, 1073, 1034, 1017, 969, 841, 773, 758 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 17.3 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 1.26$ (qd, $J = 12.6/4.0$ Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46 (qt, $J = 13.0/3.8$ Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (d_{br}, $J = 13.5$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.86–1.94 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.95–2.05 (m, 3 H; NNCH₂CH₂; NCH_{2,ax}CH), 2.32 (tt, $J = 12.0/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.36–2.49 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.76 (d_{br}, $J = 11.5$ Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.92 (d_{br}, $J = 11.2$ Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.38 (t, $J = 5.9$ Hz, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.50–3.42 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH₂), 7.53 (d_{br}, $J = 7.2$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.73–7.82 (m, 2 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.83 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.94 (d_{br}, $J = 7.6$ Hz, 1 H; F₃CC_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 19.3 °C, 1,4-dioxane): $\delta = 24.58$ (CH₂CH₂CH), 28.15 (CH₂CH₂CH), 29.36 (NNCH₂CH₂), 45.34 (CHC=O), 46.10 (NNCH₂), 53.75 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.81 (NCH₂CH), 57.24 (OCH₂CH₂N), 67.60 (CH₂CH₂CH₂O), 67.97 (OCH₂CH₂N), 124.08 (q, $J_{\text{CF}} = 273.1$ Hz; F₃C), 124.49 (q, $J_{\text{CF}} = 1.9$ Hz; F₃CC_{ar}C_{ar}), 127.48 (q, $J_{\text{CF}} = 5.0$ Hz; F₃CC_{ar}CH_{ar}), 129.87 (q, $J_{\text{CF}} = 30.1$ Hz; F₃CC_{ar}), 131.48 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.06 (F₃CC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 133.17 (F₃CC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 135.04 (q, $J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz; CH_{tri}), 135.93 (C_{ar}CH_{tri}), 183.84 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 449.2 ([M+Na]⁺), 427.2 (100%, [M+H]⁺), 142.4. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₆F₃N₄O₃, 427.1957; found 427.1948.

(*RS*)-1-(6-{5-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}hexyl)piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-194p).

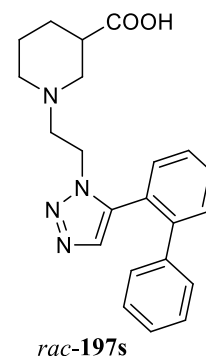
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-148p (40 mg, 0.088 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 132 μ L, 0.264 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (37 mg, 99%).



R_f = 0.10 (Et₂O 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 (br), 3060, 2943, 2863, 1598, 1439, 1408, 1341, 1305, 1272, 1242, 1168, 1125, 1097, 1072, 1036, 970, 904, 807, 767, 722, 702, 649, 609, 542 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 22.2 °C, 1,4-dioxane): δ = 0.90–1.05 (m, 4 H; NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 1.15–1.26 (m, 3 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.42 (qt, J = 13.0/3.5 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.56–1.63 (m, 3 H; NNCH₂CH₂; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.66 (td, J = 12.0/2.5 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.83 (t, J = 11.6 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 1.88 (dbr, J = 12.9 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.98–2.13 (m, 2 H; CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 2.29 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; CHC=O), 2.66 (dbr, J = 10.7 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.91 (dbr, J = 11.6 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 4.32 (t, J = 6.9 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.57–7.71 (m, 5 H; CH_{ar}; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 24.5 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.70 (CH₂CH₂CH), 25.73 (CH₂), 25.90 (CH₂), 26.77 (CH₂), 28.41 (CH₂CH₂CH), 29.69 (NNCH₂CH₂), 45.35 (CHC=O), 48.96 (NNCH₂), 53.33 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.74 (NCH₂CH), 58.64 (CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂), 124.29 (q, J_{CF} = 272.5 Hz; F₃C), 125.72 (sbr), 126.89 (sbr), 127.85 (F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}), 130.82 (F₃CC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 131.30 (q, J_{CF} = 32.7 Hz; F₃CC_{ar}), 133.18 (F₃CC_{ar}CH_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 133.75 (CH_{tri}), 137.67 (C_{ar}CH_{tri}), 183.71 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 447.2 ([M+Na]⁺), 425.2 (100%, [M+H]⁺), 279.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₈F₃N₄O₂, 425.2164; found 425.2164.

(*RS*)-1-{2-[5-(1,1'-Biphenyl-2-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-197s).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-151s (13 mg, 32 μ mol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 48 μ L, 96 μ mol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (14 h) and subsequent work-up yielded a slightly yellow lyophilisate (11 mg, 91%).



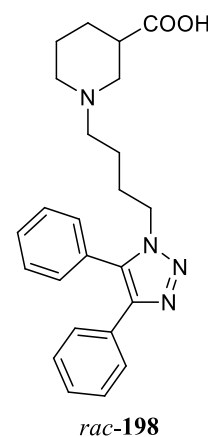
R_f = 0.63 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (br), 3059, 3025, 2926, 2855, 1718, 1598, 1495, 1472, 1450, 1435, 1361, 1298, 1238, 1211, 1158, 1112, 1008, 966, 918, 829, 766, 743, 702, 669, 614 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/MeOD (v/v = 1:1), 19.0 °C): δ = 1.18–1.30 (m, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.43 (qt, J = 13.0/3.7 Hz,

1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.62 (dbr, $J = 13.3$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.80 (td, $J = 11.7/2.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87–1.97 (m, 2 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.23 (tt, $J = 11.8/3.5$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.43 (dd, $J = 8.2/6.6$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 2.57 (dbr, $J = 11.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.79 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.94 (dd, $J = 8.0/6.6$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.20–7.25 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.34–7.40 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 7.51 (dbr, $J = 7.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.58–7.64 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.71 (td, $J = 7.7/1.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 7.75 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 1:1), 19.0 °C): $\delta = 25.32$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.80 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.78 (NNCH_2), 45.89 (CHC=O), 54.10 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 57.40 (NCH_2CH), 57.53 (NNCH_2CH_2), 125.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 128.84 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 129.16 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 129.73 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 129.94 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.61 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 131.97 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 132.50 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 135.11 (CH_{tri}), 139.46 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 140.66 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 142.77 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 182.86 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 399.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 377.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 349.2, 283.1, 222.3, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$, 377.1978; found 377.1974.

(*RS*)-1-[4-(4,5-Diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)butyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-198).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-154 (100 mg, 0.231 mmol) was dissolved in 1 mL MeOH and NaOH (2 M, 347 μL , 0.694 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (14 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (88 mg, 94%).

$R_f = 0.34$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428$ (br), 3057, 2942, 2864, 2805, 2769, 1701, 1603, 1507, 1478, 1445, 1394, 1354, 1314, 1246, 1215, 1181, 1156, 1099, 1073, 1044, 1022, 1001, 982, 920, 870, 778, 731, 698, 669 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 2:1), 18.3 °C): $\delta = 1.29$ (qd, $J = 12.7/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.41 (p, $J = 7.8$ Hz, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.51 (qt, $J = 13.1/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.67–1.76 (m, 3 H; NNCH_2CH_2 ; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.83 (td, $J = 12.1/2.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.93 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.93–1.98 (m, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.18–2.28 (m, 2 H; $\text{NNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.32 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.78 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.97 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.29–7.35 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.35–7.38 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.41–7.44 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.57–7.65 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/MeOD (v/v = 2:1), 18.3 °C): $\delta = 22.65$

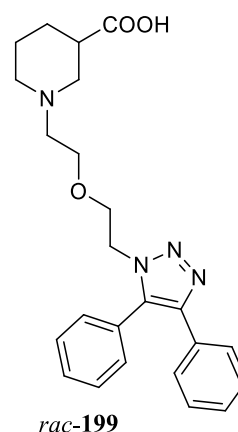


(NNCH₂CH₂CH₂), 24.29 (CH₂CH₂CH), 27.71 (NNCH₂CH₂), 27.96 (CH₂CH₂CH), 44.93 (CHC=O), 48.29 (NNCH₂), 53.04 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.30 (NCH₂CH), 57.57 (NNCH₂CH₂CH₂CH₂), 126.89 (3 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 128.38 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 128.68 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.58 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.94 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.99 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.26 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 134.83 (C_{ar}NCH₂), 144.41 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 182.39 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z: 427.2 ([M+Na]⁺), 405.2 (100%, [M+H]⁺), 385.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₉N₄O₂, 405.2291; found 405.2287.

(*RS*)-1-{2-[2-(4,5-Diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-199).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-155 (65 mg, 0.145 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 218 μL, 0.435 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (61 mg, 100%).

*R*_f = 0.30 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 (br), 3056, 2953, 2874, 2628, 2532, 1717, 1603, 1581, 1507, 1478, 1445, 1388, 1360, 1312, 1279, 1247, 1217, 1121, 1074, 1022, 1001, 982, 953, 923, 777, 733, 699 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O), 20.2 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.16 (qd, *J* = 12.6/4.1

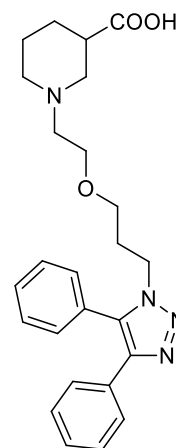


Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.35 (qt, *J* = 13.0/3.9 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.42–1.49 (m, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.67 (t_{br}, *J* = 11.8 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.82 (d_{br}, *J* = 11.3 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.98 (t, *J* = 11.3 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.24–2.32 (m, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.41 (dt, *J* = 13.6/5.6 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 2.51 (d_{br}, *J* = 11.1 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.86 (d_{br}, *J* = 11.7 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.34 (dt, *J* = 10.9/5.7 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.40 (dt, *J* = 10.8/5.5 Hz, 1 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.63–3.71 (m, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H; NNCH₂), 6.90–6.95 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.04 (d_{br}, *J* = 7.3 Hz, 2 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.19–7.24 (m, 4 H; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.28 (t_{br}, *J* = 7.4 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O), 20.5 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.60 (CH₂CH₂CH), 28.02 (CH₂CH₂CH), 45.11 (CHC=O), 48.55 (NNCH₂), 53.56 (CH₂CH₂CH₂CH), 56.86 (NCH₂CH), 57.15 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.54 (OCH₂CH₂NCH₂), 68.97 (NNCH₂CH₂), 126.97 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 127.41 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 128.72 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.18 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.90 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.45 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.55 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.61 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 135.81 (C_{ar}NCH₂), 144.48 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 183.39 (C=O) ppm. MS

(ESI⁺) *m/z*: 443.2 ([M+Na]⁺), 421.2 (100%, [M+H]⁺), 393.2. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₉N₄O₃, 421.2240; found 421.2233.

(*RS*)-1-{2-[3-(4,5-Diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-200).

The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-156 (30 mg, 0.065 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 195 μ L, 0.390 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (20 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (28 mg, 99%).

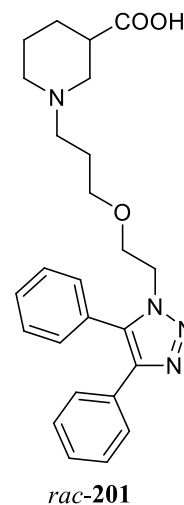


rac-200

R_f = 0.32 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428 (br), 3054, 2952, 2872, 2624, 2523, 1719, 1604, 1548, 1507, 1478, 1445, 1378, 1355, 1314, 1294, 1275, 1216, 1119, 1074, 1022, 1001, 982, 950, 923, 778, 732, 698, 664 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.0 °C, 1,4-dioxane): δ = 1.20 (qd, J = 12.9/4.1 Hz, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.41 (qt, J = 13.0/3.8 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.55 (dbr, J = 14.0 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.76 (td, J = 11.9/2.3 Hz, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH), 1.83 (p, J = 6.2 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 1.85–1.91 (m, 1 H; CH₂CH_{2,eq}CH), 1.96 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.20–2.38 (m, 3 H; OCH₂CH₂N; CHC=O), 2.64 (dbr, J = 11.0 Hz, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.89 (dbr, J = 11.0 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.19–3.25 (m, 2 H; CH₂CH₂CH₂O), 3.25–3.34 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 4.17 (t, J = 6.9 Hz, 2 H; NNCH₂), 6.91–6.96 (m, 3 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 6.99 (dbr, J = 7.7 Hz, 2 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.20–7.26 (m, 4 H; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1 H; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D₂O)/D₂O, 20.0 °C, 1,4-dioxane): δ = 24.67 (CH₂CH₂CH), 28.18 (CH₂CH₂CH), 29.76 (NNCH₂CH₂), 45.26 (CHC=O), 46.26 (NNCH₂), 53.77 (CH₂CH₂CH₂CH), 57.06 (NCH₂CH), 57.35 (OCH₂CH₂N), 67.70 (CH₂CH₂CH₂O), 67.99 (OCH₂CH₂N), 127.17 (CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 127.29 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 128.67 (CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.19 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 129.94 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.38 (2 C; CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 130.59 (2 C; CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂; C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 135.25 (C_{ar}NCH₂), 144.38 (C_{ar}C_{ar}C_{ar}NCH₂), 183.60 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) *m/z*: 457.2 ([M+Na]⁺), 435.2 (100%, [M+H]⁺), 407.2, 222.6. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₁N₄O₃, 435.2396; found 435.2391.

(*RS*)-1-{3-[2-(4,5-Diphenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]propyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-201).

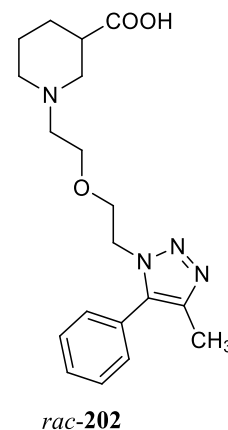
The hydrolysis was performed following **GP-6**. The corresponding ethyl ester *rac*-157 (63 mg, 0.136 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 204 μ L, 0.408 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (59 mg, 100%).



$R_f = 0.28$ (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428$ (br), 3057, 2952, 2871, 2625, 2535, 1718, 1604, 1507, 1478, 1445, 1360, 1312, 1292, 1275, 1246, 1217, 1118, 1073, 1022, 1001, 981, 953, 926, 851, 778, 734, 699 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 18.5 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.14$ (qd, $J = 12.6/4.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.37 (qt, $J = 13.0/3.6$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.42–1.53 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.57 (t_{br}, $J = 11.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.80 (t, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.85 (d_{br}, $J = 13.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.93–2.06 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.27 (tt, $J = 11.8/3.7$ Hz, 1 H; CHC=O), 2.53 (d_{br}, $J = 10.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.90 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.13–3.23 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.62 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.26 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H; NNCH_2), 6.85–6.89 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.02 (d_{br}, $J = 7.7$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.17 (t_{br}, $J = 7.6$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 7.20–7.24 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, 1 eq NaOD (0.1 M in D_2O)/ D_2O , 19.9 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.68$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.05 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.31 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.18 (CHC=O), 48.56 (NNCH_2), 53.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.57 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.63 (NCH_2CH), 68.73 (NNCH_2CH_2), 69.84 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 127.16 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 127.32 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 128.62 ($\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 129.13 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 129.86 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 130.54 (4 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 135.74 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 144.31 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{NCH}_2$), 183.51 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 457.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 435.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 421.2. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$, 435.2396; found 435.2390.

(*RS*)-1-{2-[2-(4-Methyl-5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-202).

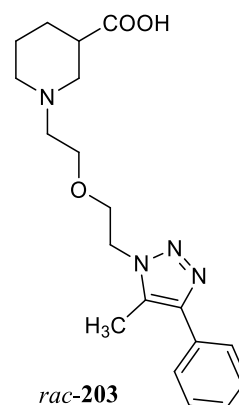
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-158 (24 mg, 62.1 μ mol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 93 μ L, 0.186 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (21.5 mg, 97%).



R_f = 0.33 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433 (br), 3053, 2954, 2930, 2872, 2626, 2529, 1718, 1610, 1495, 1451, 1387, 1341, 1303, 1275, 1217, 1169, 1122, 1069, 1015, 953, 925, 873, 814, 784, 755, 703, 600 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 6:1), 17.3 $^\circ\text{C}$): δ = 1.34 (qd, J = 12.6/4.2 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.54 (qt, J = 12.8/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.66 (dp, J = 13.3/3.3 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88 (td, J = 11.8/2.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.98 (dbr, J = 12.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 2.08 (t, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.30 (s, 3 H; CH_3), 2.38 (tt, J = 11.6/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.43–2.56 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.76 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.02 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.46–3.56 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.84 (t, J = 5.3 Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.50 (t, J = 5.3 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.50–7.53 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 7.54–7.63 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 6:1), 19.6 $^\circ\text{C}$): δ = 10.41 (CH_3), 25.87 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.25 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 46.21 (CHC=O), 49.39 (NNCH_2), 55.11 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 58.56 (NCH_2CH), 58.89 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.60 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 70.13 (NNCH_2CH_2), 128.30 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.25 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.63 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 130.95 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 136.97 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 141.86 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 182.71 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 381.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 359.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 345.2, 200.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$, 359.2083; found 359.2076.

(*RS*)-1-{2-[2-(5-Methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-203).

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-159 (24 mg, 62.1 μ mol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 93 μ L, 0.186 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (24 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (22.1 mg, 99%).



R_f = 0.25 (MeOH 100%). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 (br), 3031, 2954, 2928, 2871, 2625, 2518, 1717, 1609, 1498, 1446, 1388, 1362, 1314, 1244, 1199, 1121, 1074, 1015, 975, 953, 922, 813, 774, 731, 716, 699, 668 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 6:1), 17.8 $^\circ\text{C}$): δ = 1.33 (qd, J = 12.4/4.3

Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.53 (qt, $J = 12.7/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.58–1.65 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.88–1.98 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.12 (t, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.39 (tt, $J = 11.5/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.51–2.64 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.55 (s, 3 H; CH_3), 2.79 (dbr, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.07 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.59–3.70 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.94 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.61 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.39–7.44 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.49–7.54 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.65–7.69 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (0.1 M in D_2O) (v/v = 6:1), 19.6 °C): $\delta = 9.35$ (CH_3), 25.85 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 29.21 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 46.17 ($\text{CHC}=\text{O}$), 49.21 (NNCH_2), 55.13 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 58.62 (NCH_2CH), 59.00 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 69.86 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 70.68 (NNCH_2CH_2), 128.38 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.00 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 129.85 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 132.52 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 145.35 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 182.77 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 381.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 359.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 331.2, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$, 359.2083; found 359.2076.

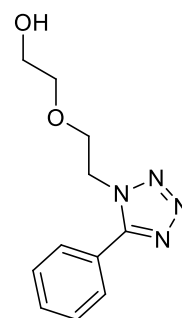
6.3.5 Versuche zu Kapitel 4.4

2-[2-(5-Phenyl-1*H*-tetrazol-1-yl)ethoxy]ethanol (**206**).

2-[2-(5-Phenyl-1*H*-tetrazol-2-yl)ethoxy]ethanol (**207**).

5-Phenyl-1*H*-tetrazole **205** (731 mg, 5.00 mmol), Na_2CO_3 (795 mg, 7.50 mmol, 1.5 eq), tetrabutylammonium iodide (188 mg, 0.50 mmol, 0.1 eq) were suspended in 5 mL butanone and then 2-(2-chloroethoxy)ethanol **204** (685 mg, 581 μL , 5.50 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The mixture was refluxed for 8 h. Then 5 mL water were added and the two layers were separated. The aqueous phase was extracted with 5 x 2 mL CH_2Cl_2 . The combined organic phases were dried with MgSO_4 and the solvent was evaporated in vacuo. The two isomers could be separated by multiple MPLC runs (hexanes/EtOAc 1:2 \rightarrow 1:4).

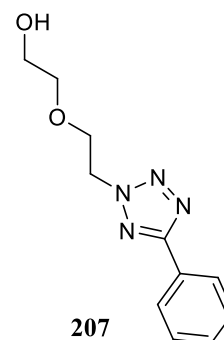
206: colorless oil (89 mg, 8%). $R_f = 0.39$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3419$ (br), 3062, 2924, 2873, 1665, 1609, 1580, 1537, 1471, 1409, 1355, 1316, 1287, 1252, 1155, 1127, 1076, 1060, 916, 886, 808, 779, 739, 699, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.2 °C): $\delta = 1.80$ (sbr, 1 H; OH), 3.49–3.52 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.62 (qbr, $J = 4.1$ Hz, 2 H; CH_2OH), 4.02 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; NCH_2CH_2), 4.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; NCH_2), 7.55–7.62 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.77–7.80 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 0.0 °C): $\delta = 48.01$ (NCH_2), 61.74 (CH_2OH), 69.00 (NCH_2CH_2), 72.71 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 124.14 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 129.22 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.33 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$),



206

131.39 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 155.38 (NC_{ar}) ppm. MS (ESI+) m/z : 257.1 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 235.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 222.9, 213.4, 89.9. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$, 235.1195; found 235.1188.

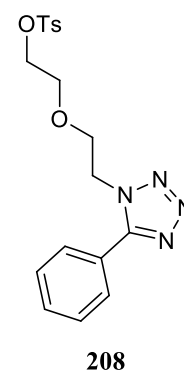
207: colorless oil (818 mg, 70%). $R_f = 0.47$ EtOAc 100%. IR (film): $\tilde{\nu} = 3418$ (br), 3073, 2923, 2870, 1529, 1466, 1450, 1384, 1360, 1280, 1200, 1174, 1126, 1072, 1027, 1007, 917, 886, 814, 789, 733, 693 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 14.9 °C, TMS): $\delta = 2.61$ (sbr, 1 H; OH), 3.59–3.63 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.67–3.72 (m, 2 H; CH_2OH), 4.09 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; NCH_2CH_2), 4.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H; NCH_2), 7.45–7.52 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 8.12–8.17 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 16.4 °C): $\delta = 52.93$ (NCH_2), 61.66 (CH_2OH), 68.34 (NCH_2CH_2), 72.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 126.90 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 127.27 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 129.01 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.49 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 165.28 (NC_{ar}) ppm. MS (ESI+) m/z : 257.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 235.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 222.5, 132.9, 126.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$, 235.1195; found 235.1190.



2-[2-(5-Phenyl-1H-tetrazol-1-yl)ethoxy]ethyl 4-methylbenzenesulfonate (**208**).

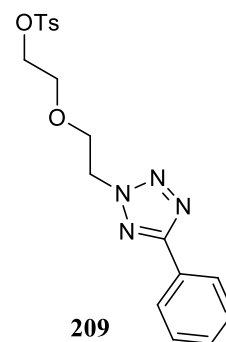
According to **GP-I**, the alcohol **206** (73 mg, 0.312 mmol) was converted into the tosylate **208** in 18 h. The crude product could be purified by MPLC (hexanes/EtOAc 3:2 \rightarrow EtOAc 100%), yielding a colorless oil (90 mg, 74%).

$R_f = 0.28$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3063$, 2955, 2921, 2878, 2824, 1598, 1537, 1495, 1471, 1408, 1355, 1307, 1290, 1243, 1211, 1189, 1175, 1134, 1097, 1075, 1018, 922, 817, 777, 701, 664 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 20.0 °C, TMS): $\delta = 2.42$ (s, 3 H; CH_3), 3.61–3.63 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}$), 4.02 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NCH_2CH_2), 4.05–4.07 (m, 2 H; CH_2OS), 4.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NCH_2), 7.31 (dbr, $J = 8.2$ Hz, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 7.54–7.61 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.72 (dbr, $J = 8.3$ Hz, 2 H; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.78–7.81 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 20.0 °C): $\delta = 21.77$ (CH_3), 47.76 (NCH_2), 68.82 (CH_2OS), 68.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}$), 69.15 (NCH_2CH_2), 123.85 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 127.94 (2 C; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.32 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.44 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.06 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 131.37 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.73 (SC_{ar}), 145.20 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 155.55 (NC_{ar}) ppm. MS (ESI+) m/z : 411.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 389.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 346.1, 222.9, 199.0. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 389.1284; found 389.1274.



2-[2-(5-Phenyl-1H-tetrazol-2-yl)ethoxy]ethyl 4-methylbenzenesulfonate (209).

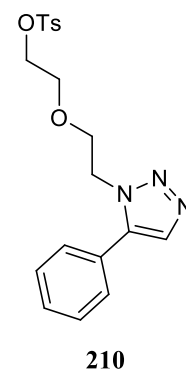
According to **GP-1**, the alcohol **207** (42 mg, 0.179 mmol) was converted into the tosylate **209** in 19 h. The crude product was purified by MPLC (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%), yielding a colorless oil (59 mg, 84%).



$R_f = 0.76$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3375, 2923, 1597, 1527, 1466, 1450, 1355, 1174, 1131, 1298, 1073, 1042, 1021, 922, 813, 733 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 17.3 °C, TMS): $\delta = 2.41$ (s, 3 H; CH_3), 3.65–3.68 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}$), 4.04 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2 H; NCH_2CH_2), 4.08–4.11 (m, 2 H; CH_2OS), 4.76 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2 H; NCH_2), 7.30 (d_{br}, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 7.47–7.52 (m, 3 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.74 (d_{br}, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.13–8.16 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 18.8 °C): $\delta = 21.72$ (CH_3), 52.81 (NCH_2), 68.50 (NCH_2CH_2), 68.74 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}$), 69.05 (CH_2OS), 127.42 ($\text{NC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 126.92 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.98 (2 C; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.99 (2 C; $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.96 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 130.44 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 132.74 (SC_{ar}), 145.04 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 165.23 (NC_{ar}) ppm. MS (ESI+) m/z : 411.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 389.1 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 361.1, 299.2, 222.6, 132.9, 126.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 389.1284; found 389.1278.

2-[2-(5-Phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl 4-methylbenzenesulfonate (210).

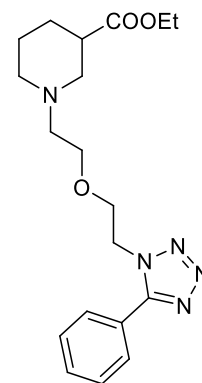
According to **GP-5**, the azide **76** (285 mg, 1.00 mmol) reacted with phenylacetylene **38a** (112 mg, 1.10 mmol, 1.1 eq) for 19 h. Purification via MPLC (hexanes/EtOAc 1:1 → EtOAc 100%) gave a colorless oil (309 mg, 80%).



$R_f = 0.16$ (hexanes/EtOAc 1:1). IR (film): $\tilde{\nu} = 3063, 2955, 2921, 2878, 2824, 1598, 1537, 1495, 1471, 1408, 1355, 1307, 1290, 1243, 1211, 1189, 1175, 1134, 1097, 1075, 1018, 922, 817, 777, 701, 664 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 15.3 °C, TMS): $\delta = 2.43$ (s, 3 H; CH_3), 3.53–3.58 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}$), 3.94 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2 H; NCH_2CH_2), 4.02–4.07 (m, 2 H; CH_2OS), 4.44 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2 H; NCH_2), 7.31 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 7.46–7.52 (m, 5 H; $\text{CH}_{\text{phenyl}}$), 7.68 (s, 1 H; CH_{tri}), 7.73 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 18.0 °C): $\delta = 21.70$ (CH_3), 47.67 (NCH_2), 68.67 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}$), 68.91 (CH_2OS), 69.70 (NCH_2CH_2), 126.85 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 127.91 (2 C; $\text{SC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.10 (2 C; CH_{ar}), 129.26 (2 C; CH_{ar}), 129.54 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.94 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$), 132.78 (SC_{ar}), 132.90 (CH_{tri}), 139.00 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{tri}}$), 145.01 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_3$) ppm. MS (ESI+) m/z : 410.1 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 388.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 222.7. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 388.1331; found 388.1327.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(5-phenyl-1*H*-tetrazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-212).

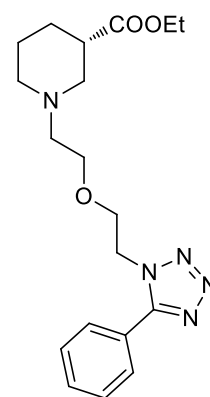
According to **GP-2**, the Tosylate **208** (44.0 mg, 0.113 mmol) was stirred with an excess of nipecotic acid ethyl ester *rac*-**34** (518 mg, 0.5 mL, 3.3 mmol, 30 eq) for 17 h. The mixture was filtered over a short silica column (Et₂O 100%) and then distilled in vacuo (12 mbar, 90 °C). Further purification via MPLC (Et₂O + MeOH 0% → 8%) yielded a colorless oil (37 mg, 90%).

*rac*-212

$R_f = 0.09$ (EtOAc 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3060, 2940, 2868, 2803, 1727, 1638, 1536, 1470, 1408, 1370, 1353, 1311, 1273, 1251, 1224, 1180, 1155, 1122, 1059, 1031, 966, 946, 862, 778, 737, 699 \text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C): $\delta = 1.24$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃), 1.38 (qd, $J = 12.0/3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH₂CH_{2,ax}CH), 1.46–1.55 (m, 1 H; CH_{2,ax}CH₂CH), 1.66 (dp, $J = 13.3/3.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH), 1.87–1.96 (m, 2 H; CH_{2,ax}CH₂CH₂CH; CH₂CH_{2,eq}CH), 2.14 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.42–2.53 (m, 3 H; OCH₂CH₂NCH₂; CHC=O), 2.65 (dbr, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{2,eq}CH₂CH₂CH), 2.91 (dbr, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.52 (td, $J = 5.7/1.1 \text{ Hz}$, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 4.01 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.11 (qd, $J = 7.1/0.9 \text{ Hz}$, 2 H; CH₂CH₃), 4.56 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2 H; NNCH₂), 7.53–7.61 (m, 3 H; CH_{ar,meta}; CH_{ar,para}), 7.83–7.86 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 20.0 °C): $\delta = 14.32$ (CH₃), 24.58 (CH₂CH₂CH), 26.85 (CH₂CH₂CH), 41.85 (CHC=O), 47.97 (NNCH₂), 54.05 (CH₂CH₂CH₂CH), 55.85 (NCH₂CH), 57.92 (OCH₂CH₂NCH₂), 60.46 (CH₂CH₃), 68.97 (NNCH₂CH₂), 69.38 (OCH₂CH₂NCH₂), 124.08 (C_{ar}C_{ar}N), 129.20 (2 C; CH_{ar,meta}), 129.48 (2 C; CH_{ar,ortho}), 131.29 (CH_{ar,para}), 155.46 (C_{ar}N), 174.20 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 396.2 ([M+Na]⁺), 374.2 (100%, [M+H]⁺), 346.2, 228.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₇N₅O₃, 374.2192; found 374.2183.

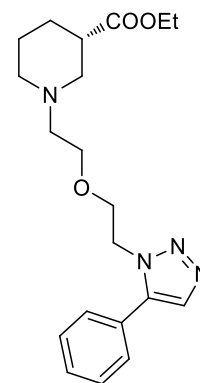
(*S*)-Ethyl 1-{2-[2-(5-phenyl-1*H*-tetrazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate [(*S*)-212].

To the tosylate **208** (22 mg, 56.6 μmol) and (*S*)-**34** (10 mg, 0.062 mmol, 1.1 eq) were dissolved in DMF (0.5 mL) and Et₃N (17 mg, 23 μL, 0.170 mmol, 3 eq) was added. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 17 h. Then, the mixture was filtered over a short silica column (EtOAc 100%). The crude product was further purified via multiple MPLC runs (EtOAc 100%), giving a colorless oil (20 mg, 95%); $[\alpha]_D^{20} = +10.4$ ($c = 0.5$ in CH₂H₂). $R_f = 0.13$ (EtOAc 100%). IR and NMR data are identical with the data obtained for the racemate (*rac*-212). MS (ESI+) m/z : 396.2 ([M+Na]⁺), 374.2 (100%, [M+H]⁺), 346.2, 228.2, 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₇N₅O₃, 374.2192; found 374.2185.

(*S*)-212

(S)-Ethyl 1-{2-[2-(5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate [(S)-147a].

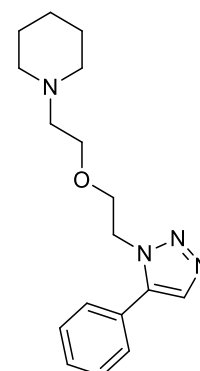
To the tosylate **210** (78 mg, 0.201 mmol) and (*S*)-**34** (35 mg, 0.221 mmol, 1.1 eq) were dissolved in DMF (2 mL) and Et₃N (61 mg, 84 μ L, 0.604 mmol, 3 eq) was added. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 16 h. Then, 2 mL of H₂O and CH₂Cl₂ were added and the two layers were separated. The aqueous phase was extracted with 3 x 2 mL CH₂Cl₂, the combined organic phases were dried over MgSO₄ and the mixture was concentrated in vacuo. The crude product was purified by FCC (EtOAc + 5% Et₃N) to yield a colorless oil (57 mg, 76%); [α]_D²⁰ = +11.3 (c = 0.3 in CH₂H₂). *R*_f = 0.42 (EtOAc + 5% Et₃N). IR and NMR data are identical with the data obtained for the racemate (*rac*-**147a**). MS (ESI⁺) *m/z*: 395.2 ([M+Na]⁺), 373.2 (100%, [M+H]⁺), 309.1, 184.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₉N₄O₃, 373.2240; found 373.2232.



(*S*)-**147a**

1-{2-[2-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine (213**).**

According to **GP-2**, the tosylate **210** (50.8 mg, 0.131 mmol) reacted with piperidine **211** (338 mg, 392 μ L, 3.93 mmol, 30 eq) for 30 h. Afterwards, 2 mL of H₂O and CH₂Cl₂ were added and the two layers were separated. The aqueous phase was extracted with 3 x 2 mL CH₂Cl₂ and the combined organic phases were washed with 1 x 5 mL H₂O_{dest}, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated in (high) vacuo. No further purification was needed and the product obtained as a slightly yellow oil (30 mg, 76%).

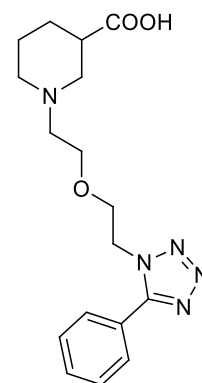


213

*R*_f = 0.28 (EtOAc + 5% Et₃N). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3126, 3060, 2933, 2854, 2790, 1641, 1608, 1577, 1554, 1438, 1456, 1442, 1350, 1303, 1270, 1243, 1212, 1158, 1121, 1039, 1015, 996, 964, 928, 852, 825, 766, 700, 680, 660 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 18.2 °C, TMS): δ = 1.35–1.42 (m, 2 H; NCH₂CH₂CH₂), 1.53 (p, *J* = 5.6 Hz, 4 H; NCH₂CH₂CH₂), 2.31 (s_{br}, 4 H; NCH₂CH₂CH₂), 2.43 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H; OCH₂CH₂NCH₂), 3.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H; NNCH₂CH₂), 4.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H; NNCH₂), 7.46–7.50 (3 H; CH_{ar,meta}; CH_{ar,para}), 7.50–7.54 (m, 2 H; CH_{ar,ortho}), 7.70 (s, 1 H; CH_{tri}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 19.7 °C): δ = 24.27 (NCH₂CH₂CH₂), 25.98 (2 C; NCH₂CH₂CH₂), 47.96 (NNCH₂), 55.00 (2 C; NCH₂CH₂CH₂), 58.42 (OCH₂CH₂NCH₂), 69.46 (OCH₂), 69.56 (OCH₂), 127.16 (C_{ar}C_{ar}CH_{tri}), 129.06 (2 C; CH_{ar,meta}), 129.35 (2 C; CH_{ar,ortho}), 129.51 (CH_{ar,para}), 132.95 (CH_{tri}), 138.91 (C_{ar}CH_{tri}) ppm. MS (ESI⁺) *m/z*: 323.2 ([M+Na]⁺), 301.2 (100%, [M+H]⁺), 299.2, 215.1, 156.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₅N₄O, 301.2028; found 301.2022.

(*RS*)-1-{2-[2-(5-Phenyl-1*H*-tetrazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-214).

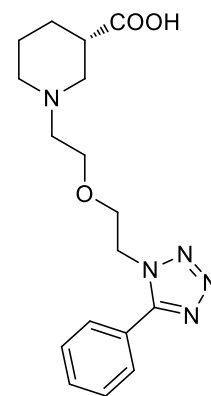
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-212 (21 mg, 56.2 μmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 169 μL , 0.337 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (19 mg, 98%).

*rac*-214

$R_f = 0.28$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3419$ (br), 2953, 2877, 2477, 1711, 1595, 1536, 1471, 1400, 1313, 1251, 1218, 1122, 1077, 1035, 1019, 953, 927, 868, 815, 752, 699, 664 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, NaOD (0.1 M in D_2O), 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 1.20$ (qd, $J = 12.8/4.0$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.39 (qt, $J = 13.1/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (dp, $J = 13.5/3.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.73 (td, $J = 12.1/2.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (dbr, $J = 12.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.94 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.26 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; $\text{CHC}=\text{O}$), 2.30–2.41 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.56 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.81 (dbr, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.40–3.51 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.87–3.95 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.77 (t, $J = 5.1$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.64–7.68 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.69–7.73 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.75–7.78 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, NaOD (0.1 M in D_2O), 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): $\delta = 24.59$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.10 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.37 ($\text{CHC}=\text{O}$), 48.47 (NNCH_2), 53.55 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.65 (NCH_2CH), 57.01 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.68 (2 C; OCH_2), 123.14 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{N}$), 129.61 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 130.12 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 132.59 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 156.44 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{N}$), 183.81 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 368.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 346.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 318.2, 290.2, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$, 346.1879; found 346.1871.

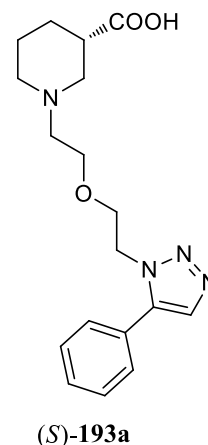
(*S*)-1-{2-[2-(5-Phenyl-1*H*-tetrazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid [(*S*)-214].

The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester (*S*)-212 (6.5 mg, 17.4 μmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 52 μL , 0.104 mmol, 6 eq) was added. Stirring o.n. (16 h) and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (6.0 mg, 100%); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.5$ ($c = 0.3$ in CH_2H_2). $R_f = 0.30$ (MeOH 100%). IR and NMR data are identical with the data obtained for the racemate (*rac*-214). MS (ESI+) m/z : 368.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 346.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 318.2, 290.2, 156.1, 138.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$, 346.1879; found 346.1871.

*(S)*-214

(S)-1-{2-[2-(5-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid [(S)-193a].

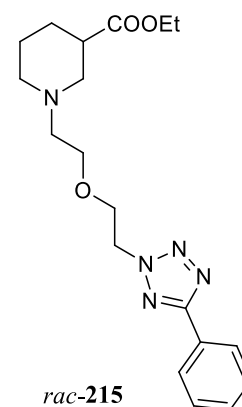
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester (*S*)-**147a** (40 mg, 0.107 mmol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 161 μ L, 0.322 mmol, 3 eq) was added. Stirring o.n. (18 h) and subsequent work-up gave a white lyophilisate (37 mg, 100%); $[\alpha]_D^{20} = -6.0$ ($c = 0.6$ in CH_2Cl_2). $R_f = 0.32$ (MeOH 100%). IR and NMR data are identical with the data obtained for the racemate (*rac*-**193a**). MS (ESI+) m/z : 367.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 345.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 289.2, 215.0, 200.1, 156.1, 138.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$, 345.1927; found 345.1921.



(RS)-Ethyl 1-{2-[2-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-215).

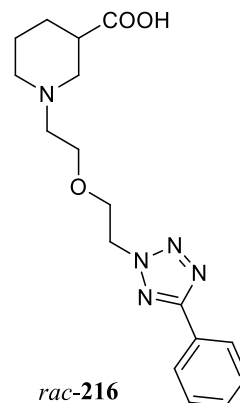
According to **GP-2**, the tosylate **209** (50.9 mg, 0.131 mmol) was dissolved in 1 mL CH_2Cl_2 and an excess of nipecotic acid ethyl ester *rac*-**34** (61.9 mg, 0.394 mmol, 3 eq) was added. Stirring for 37 h and purification with FCC (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7:2.5:0.5) gave a colorless oil (48.0 mg, 98%).

$R_f = 0.28$ (EtOAc/ CH_2Cl_2 /MeOH 7:2.5:0.5). IR (film): $\tilde{\nu} = 3072, 3035, 2941, 2868, 2802, 1728, 1642, 1611, 1584, 1529, 1466, 1450, 1368, 1309, 1276, 1224, 1177, 1154, 1123, 1072, 1042, 1028, 1006, 966, 948, 924, 862, 789, 734, 694, 659 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 14.0 $^\circ\text{C}$, TMS): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3), 1.37 (qd, $J = 12.1/4.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.45–1.57 (m, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.63 (dp, $J = 13.3/3.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.89 (dq, $J = 12.9/3.9$ Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.95 (td, $J = 11.3/2.7$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.15 (t, $J = 10.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.48–2.60 (m, 3 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$; CHC=O), 2.71 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.94 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.57–3.63 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 4.07 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H; CH_2CH_3), 4.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H; NNCH_2), 7.46–7.52 (m, 3 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 8.13–8.17 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 16.1 $^\circ\text{C}$): $\delta = 14.32$ (CH_3), 24.60 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 26.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 41.84 (CHC=O), 52.94 (NNCH_2), 54.01 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 55.87 (NCH_2CH), 57.95 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 60.41 (CH_2CH_3), 68.33 (NNCH_2CH_2), 69.09 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 126.93 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{N}$), 127.50 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 128.98 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 130.39 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 165.22 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{N}$), 174.27 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 396.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 374.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 346.2, 241.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$, 374.2192; found 374.2184. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ (373.46): calcd C 61.11, H 7.29, N 18.75; found C 60.95, H 7.45, N 18.36.



(*RS*)-1-[2-[2-(5-Phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)ethoxy]ethyl]piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-216).

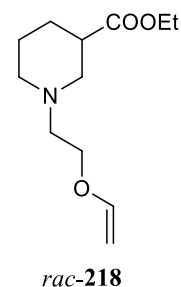
The hydrolysis was performed according to **GP-6**. The ethyl ester *rac*-215 (31 mg, 83.0 μ mol) was dissolved in 0.5 mL MeOH and NaOH (2 M, 199 μ L, 0.498 mmol, 6 eq) was added. Stirring for 24 h and subsequent work-up yielded a white lyophilisate (25 mg, 87%).



R_f = 0.28 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3406 (br), 2952, 2879, 2624, 2515, 1720, 1584, 1529, 1466, 1450, 1390, 1302, 1278, 1218, 1200, 1176, 1124, 1073, 1045, 1027, 1007, 953, 925, 814, 789, 753, 735, 694, 662 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, NaOD (0.1 M in D_2O), 20.0 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 1.20 (qd, J = 12.8/4.0 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 1.39 (qt, J = 13.1/3.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.60 (dp, J = 13.5/3.2 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}$), 1.73 (td, J = 12.1/2.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.87 (dbr, J = 12.9 Hz, 1 H; $\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 1.94 (t, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.26 (tt, J = 11.9/3.8 Hz, 1 H; CHC=O), 2.30–2.41 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.56 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2.81 (dbr, J = 11.5 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.40–3.51 (m, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 3.87–3.95 (m, 2 H; NNCH_2CH_2), 4.77 (t, J = 5.1 Hz, 2 H; NNCH_2), 7.64–7.68 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 7.69–7.73 (m, 1 H; $\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 7.75–7.78 (m, 2 H; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, NaOD (0.2 M in D_2O), 16.1 $^\circ\text{C}$, 1,4-dioxane): δ = 24.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 28.07 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 45.25 (CHC=O), 53.28 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 53.75 (NNCH_2), 56.70 (NCH_2CH), 57.06 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 68.26 (NNCH_2CH_2), 68.73 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 126.49 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{N}$), 127.26 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,ortho}}$), 129.90 (2 C; $\text{CH}_{\text{ar,meta}}$), 131.74 ($\text{CH}_{\text{ar,para}}$), 165.39 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{N}$), 183.79 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 346.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 300.2, 299.2, 228.0, 156.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$, 346.1879; found 346.1871.

(*RS*)-Ethyl 1-[2-(vinylloxy)ethyl]piperidine-3-carboxylate (*rac*-218).

The vinyl ether derivative was built in one step from ethyl nipecotate *rac*-34 (1.572 g, 10.0 mmol) and 2-chloroethyl vinyl ether **217** (1.184 g, 11.0 mmol, 1.1 eq), applying **GP-3**. The reaction mixture was refluxed for 24 h. After work-up, the crude product was filtered over a short pad of silica with Et_2O as eluent to yield *rac*-218 (0.973 g, 43%) as a colorless oil.



R_f = 0.74 (Et_2O). IR and NMR analytical data are in accordance with published data.^[154] HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, 228.1600; found 228.1593. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (227.30): calcd C 63.41, H 9.31, N 6.16; found C 63.41, H 9.52, N 6.04.

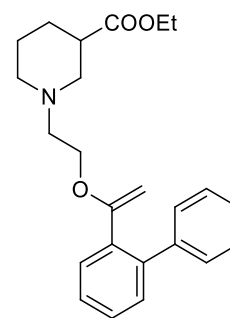
(*RS*)-Ethyl 1-{2-[1-(1,1'-biphenyl-2-yl)ethenyloxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-220).

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[(*E*)/(*Z*)-2-(1,1'-biphenyl-2-yl)ethenyloxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-(*E*)/(*Z*)-221).

The vinyl ether derivative *rac*-218 (602 mg, 2.62 mmol, 1.1 eq) was coupled with 2-iodobiphenyl 219 (824 mg, 2.88 mmol) in a *Heck reaction*, using Pd(OAc)₂ (55 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq) as precatalyst and NaOAc (235 mg, 2.86 mmol, 1.2 eq), LiCl (204 mg, 4.77 mmol, 2 eq) and K₂CO₃ (395 mg, 2.86 mmol, 1.2 eq) as additives. After the solvent (26 mL of DMF/H₂O (v/v) = 9:1) was added, the reaction mixture was put under N₂-atmosphere and stirred for 16 h at 80 °C. When cooled down to rt, the black suspension was diluted with CH₂Cl₂ and water. The two layers were separated, the aqueous layer was extracted with 3 x 10 mL CH₂Cl₂, and the combined organic phases were washed with each 20 mL of saturated NaHCO₃ and NaCl solution. Then, the solution was dried over MgSO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. The Heck reaction lead to a mixture of α- and β-coupled product (*rac*-220/*rac*-221 ~ 1:3), which could be separated by flash column chromatography (FFC), eluting with 5% Et₃N in hexanes. The (*E*)/(*Z*)-mixture (~ 1:1) of *rac*-221 can be used in the hydrogenation step without further separation, but for analytical purpose the two isomers were purified once by MPLC with Et₂O (100 %) as eluent.

rac-220: slightly yellow oil (85 mg, 9%). *R*_f = 0.24 (hexanes + 5% Et₃N).

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3059, 3023, 2940, 2793, 1730, 1644, 1612, 1596, 1501, 1475, 1450, 1437, 1370, 1306, 1245, 1221, 1179, 1154, 1134, 1099, 1073, 1053, 1031, 1008, 994, 945, 912, 862, 804, 767, 744, 700 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 16.3 °C, TMS): δ = 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; CH₃), 1.31–1.40 (m, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.43–1.53 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.63 (dp, *J* = 13.4/3.7 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.84–1.92 (m, 2 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq};



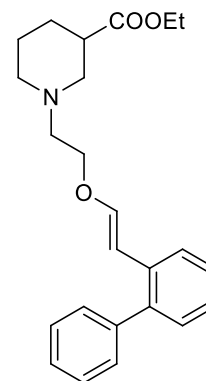
rac-220

NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.08 (t, *J* = 10.8 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.16 (qt, *J* = 13.2/6.5 Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 2.48 (tt, *J* = 10.7/3.8 Hz, 1 H; NCH₂CH), 2.58 (dt, *J* = 11.4/3.9 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 2.83 (dbr, *J* = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.61 (td, *J* = 6.4/2.1 Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 4.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H; OCCCH₂), 4.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H; OCCCH₂), 7.27–7.41 (m, 8 H; H_{ar}), 7.45–7.48 (m, 1 H; OCC_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 17.6 °C): δ = 14.33 (CH₃), 24.65 (NCH₂CH₂CH₂), 26.85 (NCH₂CH₂CH₂), 41.88 (NCH₂CH), 53.93 (NCH₂CH₂CH₂), 55.84 (NCH₂CH), 56.76 (OCH₂CH₂), 60.41 (CH₂CH₃), 65.68 (OCH₂CH₂), 86.99 (OCCCH₂), 126.72 (CH_{ar}), 127.10 (CH_{ar}), 127.96 (2 C; OCC_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.29 (2 C; OCC_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 128.74 (OCC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 129.73 (OCC_{ar}CH_{ar}), 130.28 (CH_{ar}), 136.63 (OCC_{ar}), 140.62 (OCC_{ar}C_{ar}).

142.50 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 162.05 (OCCH_2), 174.29 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 402.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 380.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 228.2, 184.1 (100%), 156.1. HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_3$, 380.2226; found 380.2221.

rac-(*E*)-**221**: pale yellow oil (144 mg, 16%). R_f = 0.13 (hexanes + 5% Et_3N).

IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3058, 3021, 2936, 2855, 2801, 1729, 1635, 1596, 1475, 1450, 1369, 1306, 1220, 1155, 1096, 1029, 1009, 970, 945, 819, 746, 702 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 14.2 °C, TMS): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; CH_3), 1.42 (qd, J = 11.9/4.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.53–1.65 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.71 (dp, J = 13.4/3.7 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.91–1.99 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.02 (td, J = 10.9/2.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.18 (t, J = 10.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.58 (tt, J = 10.9/3.9 Hz, 1 H; NCH_2CH), 2.65 (td, J = 5.7/2.3 Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 2.82 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.02 (dbr, J = 10.9

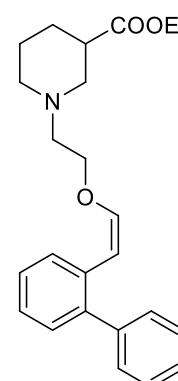


rac-(*E*)-**221**

Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.80 (t, J = 5.8 Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 5.78 (d, J = 12.9 Hz, 1 H; OCHCH), 6.92 (d, J = 12.9 Hz, 1 H; OCH), 7.19–7.31 (m, 4 H; H_{ar}), 7.31–7.44 (m, 5 H; H_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , 16.0 °C): δ = 14.35 (CH_3), 24.63 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.97 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 41.86 (NCH_2CH), 54.18 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55.91 (NCH_2CH), 57.60 (OCH_2CH_2), 60.49 (CH_2CH_3), 66.95 (OCH_2CH_2), 105.21 (OCHCH), 125.06 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 126.07 (CH_{ar}), 126.99 (CH_{ar}), 127.62 (CH_{ar}), 128.19 (2 C; CH_{ar}), 129.79 (2 C; CH_{ar}), 130.36 (CH_{ar}), 134.25 (CHC_{ar}), 139.99 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 141.50 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 148.15 (OCH), 174.28 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 402.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 380.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 299.2, 184.1. HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_3$, 380.2226; found 380.2216.

rac-(*Z*)-**221**: colorless oil (136 mg, 15%). R_f = 0.09 (hexanes + 5% Et_3N). IR (film):

$\tilde{\nu}$ = 3057, 3026, 2939, 2808, 1729, 1645, 1595, 1475, 1450, 1438, 1368, 1310, 1247, 1223, 1193, 1179, 1154, 1112, 1093, 1030, 1009, 966, 947, 915, 862, 774, 747, 702 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 16.3 °C, TMS): δ = 1.23 (td, J = 7.2/0.6 Hz, 3 H; CH_3), 1.46 (qd, J = 11.6/3.9 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.54–1.63 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73 (dp, J = 13.3/3.9 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.94 (dq, J = 13.0/4.2 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.16 (td, J = 11.2/3.0 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.33 (t, J = 10.6 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.57 (tt, J = 10.5/3.9 Hz, 1 H; NCH_2CH), 2.74 (td, J = 6.1/1.2 Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 2.83 (dbr, J = 11.0 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$),



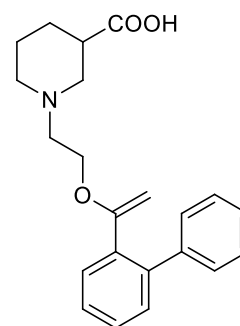
rac-(*Z*)-**221**

3.05 (dbr, J = 11.1 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2 H; OCH_2CH_2), 4.11 (qd, J = 7.2/1.1 Hz, 2 H; CH_2CH_3), 5.18 (d, J = 7.2 Hz, 1 H; OCHCH), 6.13 (d, J = 7.3 Hz, 1 H; OCH), 7.20 (td, J = 7.3/1.2 Hz, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.23 (dd, J = 7.6/1.9 Hz, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.29–7.35 (m, 2

H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.35–7.37 (m, 2 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.38–7.42 (m, 2 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.16 (d_{br}, $J = 7.9$ Hz, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 17.9 °C): $\delta = 14.33$ (CH_3), 24.77 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.85 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 42.04 (NCH_2CH), 54.27 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 56.00 (NCH_2CH), 58.00 (OCH_2CH_2), 60.48 (CH_2CH_3), 71.45 (OCH_2CH_2), 103.90 (OCHCH), 125.85 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 126.85 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.27 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.06 (2 C; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.32 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.92 (3 C; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 133.30 (CHC_{ar}), 140.34 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 141.88 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 146.74 (OCH), 174.23 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 402.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 380.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 228.2, 184.1. HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_3$, 380.2226; found 380.2216.

(*RS*)-1-{2-[1-(1,1'-Biphenyl-2-yl)ethenyloxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-222).

The ester *rac*-220 (54.5 mg, 0.144 mmol) was dissolved in MeOH (0.5 mL) and NaOH (2 M, 216 μL , 0.431 mmol, 3 eq) was added. After 20 h the mixture was neutralized with HCl (2 M) and phosphate buffer (1 M, pH = 7.0). The aqueous phase was extracted with 3 x 2 mL CH_2Cl_2 and the combined organic phases were dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent yielded a slightly yellow solid (46.7 mg, 93%).

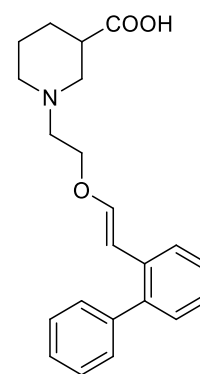


$R_f = 0.53$ (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu} = 3058, 3020, 2943, 2864, 1710, 1688, 1617, 1596, 1500, 1475, 1450, 1436, 1390, 1354, 1306, 1292, 1244, 1218, 1157, 1134, 1100, 1074, 1053, 1034, 1008, 986, 951, 872, 814, 746, 701, 664$ cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D_2O) (v/v = 3:1), 17.8 °C): $\delta = 1.27$ (qd, $J = 12.6/3.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.48 (qt, $J = 13.1/3.9$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.62 (dp, $J = 13.6/3.0$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 1.77 (td, $J = 12.0/2.8$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.90–1.96 (m, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 1.97 (t, $J = 11.5$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.10 (dt, $J = 12.9/6.1$ Hz, 1 H; OCH_2CH_2), 2.19 (dt, $J = 12.4/6.0$ Hz, 1 H; OCH_2CH_2), 2.31 (tt, $J = 11.9/3.8$ Hz, 1 H; NCH_2CH), 2.64 (d_{br}, $J = 11.3$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.92 (d_{br}, $J = 11.4$ Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 3.68 (qt, $J = 10.2/6.0$ Hz, 2 H; OCH_2), 4.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H; OCCCH_2), 4.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H; OCCCH_2), 7.29 (dd, $J = 7.5/1.4$ Hz, 1 H; $\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.34–7.36 (m, 1 H; $\text{OCC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.36–7.40 (m, 5 H; $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)$), 7.43 (td, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1 H; $\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.46 (dd, $J = 7.5/1.5$ Hz, 1 H; $\text{OCC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D_2O) (v/v = 3:1), 19.1 °C): $\delta = 25.49$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.90 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 45.98 (NCH_2CH), 54.59 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 57.55 (OCH_2CH_2), 58.10 (NCH_2CH), 66.14 (OCH_2), 87.71 (OCCCH_2), 127.86 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.15 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.04 (4 C; $\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.88 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.63 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 131.04 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 137.53 (OCC_{ar}), 141.62 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 143.50 ($\text{OCC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 163.23 (OCC_{ar}), 180.01 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI+) m/z : 374.2

([M+Na]⁺), 352.2 ([M+H]⁺), 299.2, 156.1 (100%). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₆NO₃, 352.1913; found 352.1906.

(*RS*)-1-{2-[(*E*)-2-(1,1'-Biphenyl-2-yl)ethenyloxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid
(*rac*-(*E*)-223).

The ethyl nipecotate derivative *rac*-(*E*)-221 (26.1 mg, 68.8 μmol) was dissolved in MeOH (0.5 mL) and NaOH (2 M, 103 μL, 0.206 mmol, 3 eq) was added. After 20 h the hydrolysis was complete and the mixture was neutralized with HCl (2 M) and phosphate buffer (1 M, pH = 7.0). The aqueous phase was extracted with 3 x 2 mL CH₂Cl₂ and the combined organic phases were dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent yielded a white solid (24.0 mg, 99%).

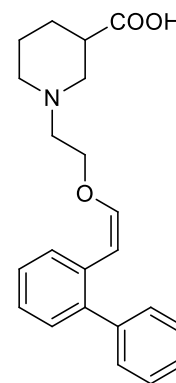


rac-(*E*)-223

R_f = 0.49 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3057, 3019, 2941, 2863, 2496, 1711, 1636, 1595, 1498, 1475, 1450, 1435, 1392, 1339, 1303, 1218, 1161, 1096, 1074, 1052, 1009, 929, 870, 820, 754, 702, 663 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D₂O) (v/v = 3:1), 14.4 °C): δ = 1.36 (qd, J = 12.7/4.2 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.61 (qt, J = 12.8/3.6 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.72 (dp, J = 13.4/3.2 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.96–2.06 (m, 2 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.12 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.41 (tt, J = 12.1/3.8 Hz, 1 H; NCH₂CH), 2.68 (t, J = 5.7 Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 2.91 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 3.12 (dbr, J = 11.2 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.89 (t, J = 5.6 Hz, 2 H; OCH₂CH₂), 5.78 (d, J = 12.8 Hz, 1 H; OCHCH), 6.98 (d, J = 12.9 Hz, 1 H; OCH), 7.20 (dd, J = 7.4/1.9 Hz, 1 H; CHC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.24 (td, J = 7.3/1.4 Hz, 1 H; CHC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.29 (td, J = 7.5/1.9 Hz, 1 H; CHC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.31–7.35 (m, 2 H; CHC_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.36–7.40 (m, 1 H; CHC_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.42–7.50 (m, 3 H; CHC_{ar}CH_{ar}; CHC_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D₂O) (v/v = 3:1), 16.0 °C): δ = 25.63 (NCH₂CH₂CH₂), 29.11 (NCH₂CH₂CH₂), 46.01 (NCH₂CH), 55.01 (NCH₂CH₂CH₂), 58.26 (NCH₂), 58.32 (NCH₂), 67.96 (OCH₂), 106.57 (OCHCH), 125.92 (CHC_{ar}CH_{ar}), 127.02 (CHC_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.05 (CHC_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.62 (CHC_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 129.22 (2 C; CHC_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.56 (2 C; CHC_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 130.99 (CHC_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 135.07 (CHC_{ar}), 141.08 (CHC_{ar}C_{ar}), 142.73 (CHC_{ar}C_{ar}C_{ar}), 149.01 (OCH), 182.92 (C=O) ppm. MS (ESI⁺) m/z : 374.2 ([M+Na]⁺), 352.2 (100%, [M+H]⁺), 331.1, 156.1. HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₆NO₃, 352.1913; found 352.1904.

(*RS*)-1-{2-[(*Z*)-2-(1,1'-Biphenyl-2-yl)ethenyloxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid
(rac-(Z)-223).

The ester *rac-(Z)-221* (33.0 mg, 87.0 μmol) was dissolved in MeOH (0.5 mL) and NaOH (2 M, 130 μL , 0.261 mmol, 3 eq) was added. After 20 h the hydrolysis was complete and the mixture was neutralized with HCl (2 M) and phosphate buffer (1 M, pH = 7.0). The aqueous phase was extracted with 3 x 2 mL CH_2Cl_2 and the combined organic phases were dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent yielded a slightly yellow solid (30.0 mg, 98%).

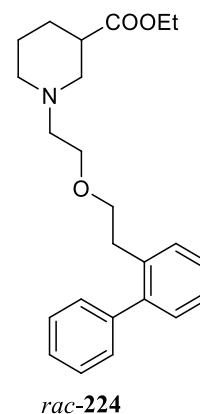


rac-(Z)-223

R_f = 0.49 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3057, 3016, 2944, 2864, 2489, 1712, 1647, 1595, 1475, 1450, 1437, 1381, 1311, 1248, 1217, 1195, 1156, 1114, 1092, 1009, 951, 928, 872, 750, 703, 665 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D_2O) (v/v = 6:1), 14.3 $^\circ\text{C}$): δ = 1.38 (qd, J = 12.7/4.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}$), 1.63 (qt, J = 12.6/3.8 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2$), 1.73 (dbr, J = 13.6 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2$), 2.01 (dbr, J = 13.0 Hz, 1 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_{2,\text{eq}}$), 2.11 (td, J = 11.9/2.9 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.22 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{ax}}\text{CH}$), 2.44 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; NCH_2CH), 2.72–2.84 (m, 2 H; OCH_2CH_2), 3.02 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.17 (dbr, J = 11.4 Hz, 1 H; $\text{NCH}_{2,\text{eq}}\text{CH}$), 4.10 (td, J = 5.7/1.7 Hz, 2 H; OCH_2), 5.14 (d, J = 7.3 Hz, 1 H; OCHCH), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1 H; OCH), 7.19 (dd, J = 7.6/2.0 Hz, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.22 (td, J = 7.6/1.2 Hz, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.28–7.34 (m, 3 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.34–7.39 (m, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.40–7.45 (m, 2 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.11 (dd, J = 7.9/1.3 Hz, 1 H; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D_2O) (v/v = 6:1), 16.4 $^\circ\text{C}$): δ = 25.72 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.06 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 46.22 (NCH_2CH), 55.11 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 58.36 (NCH_2CH), 58.74 (OCH_2CH_2), 71.92 (OCH_2), 104.83 (OCHCH), 126.82 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 127.93 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 128.09 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 129.08 (2 C; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.40 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 130.60 (3 C; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$; $\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{CH}_{\text{ar}}$), 134.29 (CHC_{ar}), 141.49 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 142.99 ($\text{CHC}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{ar}}$), 147.61 (OCH), 182.92 ($\text{C}=\text{O}$) ppm. MS (ESI $^+$) m/z : 374.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 352.2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 299.2, 228.2, 156.1. HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3$, 352.1913; found 352.1904.

(*RS*)-Ethyl 1-{2-[2-(1,1'-biphenyl-2-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylate (*rac*-224).

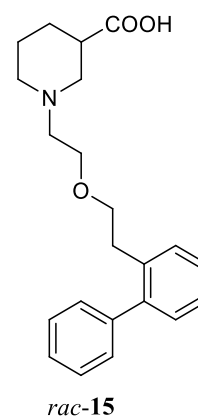
A (*E*)/(*Z*)-mixture of *rac*-221 (~ 1:1) (44 mg, 0.116 mmol) was dissolved in 2 mL of THF/MeOH (v/v = 1:1). After degassing in an ultrasonic bath, Wilkinson's catalyst ([Ru(PPh₃)₃]Cl) was added (10.7 mg, 11.6 μmol, 0.1 eq) and an H₂ atmosphere was applied (p = 20 mbar). The mixture was vigorously stirred at ambient temperature for 62 h. The crude product was concentrated in vacuo and purified by FCC (hexanes + 5% Et₃N) to give a colorless oil (36 mg, 81%).



R_f = 0.15 (hexanes + 5% Et₃N). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3020, 2940, 2865, 2808, 1728, 1598, 1479, 1467, 1449, 1370, 1310, 1217, 1181, 1155, 1109, 1030, 1010, 863, 753, 703, 666 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂, 14.0 °C): δ = 1.20 (td, J = 7.1/0.6 Hz, 3 H; CH₃), 1.35 (qd, J = 11.7/3.9 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.41–1.54 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.59–1.65 (m, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.81–1.88 (m, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 1.93 (td, J = 11.2/3.1 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 2.09 (t, J = 10.7 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.42 (t, J = 5.8 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.45 (tt, J = 10.8/3.8 Hz, 1 H; NCH₂CH), 2.66 (d_{br}, J = 10.9 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 2 H; OCH₂CH₂C_{ar}), 2.88 (d_{br}, J = 11.1 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.36 (t, J = 5.9 Hz, 2 H; OCH₂CH₂N), 3.44 (t, J = 7.2 Hz, 2 H; OCH₂CH₂C_{ar}), 4.05 (qd, J = 7.1/0.7 Hz, 2 H; CH₂CH₃), 7.17 (dd, J = 7.3/1.8 Hz, 1 H; CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.23 (td, J = 7.2/1.7 Hz, 1 H; CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.25–7.36 (m, 5 H; H_{ar}), 7.36–7.43 (m, 2 H; CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂, 16.4 °C): δ = 14.07 (CH₃), 24.68 (NCH₂CH₂CH₂), 26.90 (NCH₂CH₂CH₂), 33.22 (OCH₂CH₂C_{ar}), 41.93 (NCH₂CH), 54.07 (NCH₂CH₂CH₂), 55.96 (NCH₂CH), 58.07 (OCH₂CH₂N), 60.18 (CH₂CH₃), 68.49 (OCH₂CH₂N), 71.46 (OCH₂CH₂C_{ar}), 126.09 (CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 126.89 (CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 127.35 (CH₂C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.11 (2 C; CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 129.32 (2 C; CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 129.79 (CH₂C_{ar}CH_{ar}), 130.04 (CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 136.42 (CH₂C_{ar}), 141.73 (CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}), 142.63 (CH₂C_{ar}C_{ar}), 174.06 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 404.2 ([M+Na]⁺), 382.2 (100%, [M+H]⁺), 184.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₃₂NO₃, 382.2382; found 382.2372.

(*RS*)-1-{2-[2-(1,1'-Biphenyl-2-yl)ethoxy]ethyl}piperidine-3-carboxylic acid (*rac*-15).

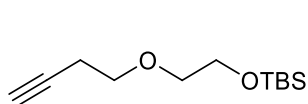
The ethyl ester *rac*-224 (37.7 mg, 93.9 μ mol) was dissolved in MeOH (0.5 mL). Next, NaOH (2 M, 231 μ L, 0.563 mmol, 6 eq) was added and the mixture was stirred o.n (16 h). The basic solution was washed with 2 x 2 mL Et₂O/hexanes (v/v = 3:1) and neutralized with HCl (2 M) and phosphate buffer (1 M, pH = 7.0). The product could be extracted from the aqueous phase with 5 x 2 mL CH₂Cl₂. After drying over MgSO₄ and removal of the solvent, the resulting yellow resin was redissolved in H₂O_{dest.} and HCl (2 M) was added to adjust pH = 1.0. After freeze-drying the hydrochloride of the desired product was obtained as a slightly yellow solid (32.5 mg, 98%).



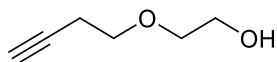
R_f = 0.39 (MeOH 100%). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3057, 3019, 2955, 2871, 2629, 2534, 1726, 1597, 1479, 1451, 1437, 1406, 1370, 1271, 1217, 1193, 1116, 1073, 1052, 1009, 952, 923, 754, 704, 663 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D₂O) (v/v = 3:1), 14.6 °C): δ = 1.30 (qd, J = 12.7/3.9 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,ax}), 1.52 (qt, J = 12.9/3.6 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,ax}CH₂), 1.65 (dbr, J = 13.5 Hz, 1 H; NCH₂CH_{2,eq}CH₂), 1.88 (td, J = 11.9/2.9 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH₂CH₂), 1.95 (dbr, J = 13.1 Hz, 1 H; NCH₂CH₂CH_{2,eq}), 2.05 (t, J = 11.4 Hz, 1 H; NCH_{2,ax}CH), 2.35 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1 H; NCH₂CH), 2.41–2.56 (m, 2 H; OCH₂CH₂N), 2.78 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH₂CH₂), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2 H; OCH₂CH₂C_{ar}), 2.99 (dbr, J = 11.3 Hz, 1 H; NCH_{2,eq}CH), 3.41–3.50 (m, 4 H; OCH₂), 7.16 (dd, J = 7.5/1.4 Hz, 1 H; CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.26–7.32 (m, 3 H; CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}; CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 7.32–7.39 (m, 2 H; CH₂C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.39–7.43 (m, 1 H; CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 7.43–7.49 (m, 2 H; CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, MeOD/NaOD (1 M in D₂O) (v/v = 3:1), 16.8 °C): δ = 25.47 (NCH₂CH₂CH₂), 28.91 (NCH₂CH₂CH₂), 33.91 (OCH₂CH₂C_{ar}), 45.98 (NCH₂CH), 54.58 (NCH₂CH₂CH₂), 58.02 (NCH₂CH), 58.22 (OCH₂CH₂N), 68.76 (OCH₂CH₂N), 72.19 (OCH₂CH₂C_{ar}), 127.41 (CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.13 (CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 128.58 (CH₂C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 129.29 (2 C; CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}CH_{ar}), 130.10 (2 C; CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 130.91 (CH₂C_{ar}C_{ar}CH_{ar}), 131.03 (CH₂C_{ar}CH_{ar}), 136.76 (CH₂C_{ar}), 142.73 (CH₂C_{ar}C_{ar}C_{ar}), 143.38 (CH₂C_{ar}C_{ar}), 183.20 (C=O) ppm. MS (ESI+) m/z : 376.2 ([M+Na]⁺), 354.2 (100%, [M+H]⁺), 243.1, 156.1. HRMS (ESI+): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₈NO₃, 354.2069; found 354.2060.

FORMELVERZEICHNIS

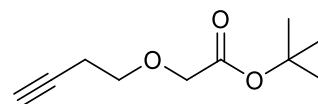
Das Formelverzeichnis enthält die Strukturformeln aller in dieser Arbeit erstmals oder auf einem neuen Weg dargestellten Verbindungen. Nach der Formelnummer (**fett**) sind die Seitenzahlen angegeben, auf denen die jeweilige Verbindung das erste Mal im allgemeinen Teil (*normal*) und im experimentellen Teil (*kursiv*) aufgeführt wird. Bei den Nipecotinsäurederivaten wurden in der Regel die freien Säuren ($R' = H$) mit den Estern ($R' = Et$) zusammen abgebildet.



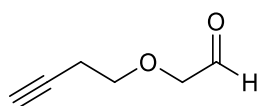
53 30/184



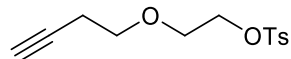
54 30/186



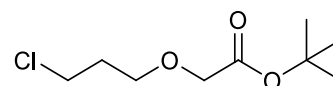
56 30/185



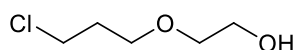
57 30/185



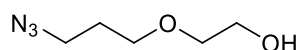
59 33/186



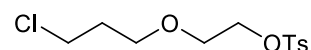
91 40/193



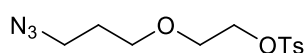
92 40/194



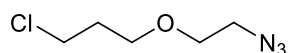
93 41/194



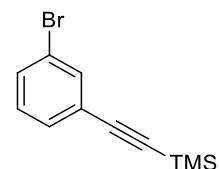
94 41/195



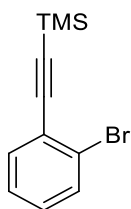
78 41/195



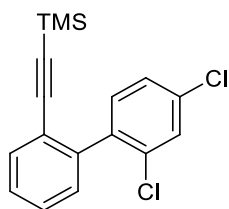
79 41/196



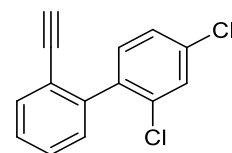
67 42/188



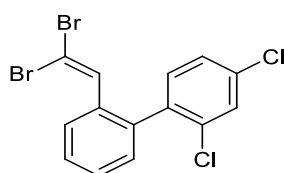
66 42/188



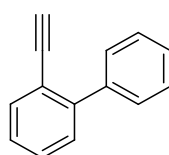
96 42/201



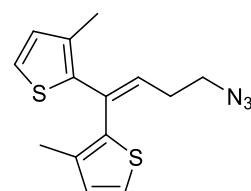
97 42/202



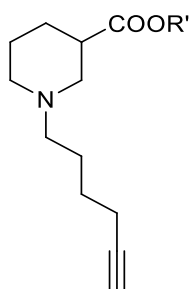
101 43/203



102 43/203

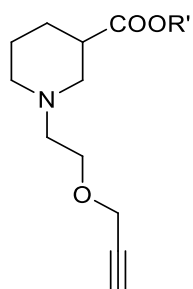


106 45/204



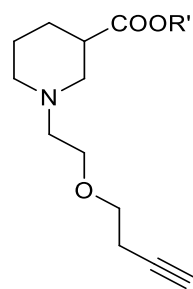
R' = H *rac*-**161** 80/295

R' = Et *rac*-**45** 33/182



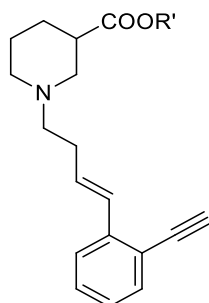
R' = H *rac*-**162** 80/295

R' = Et *rac*-**50** 29/183



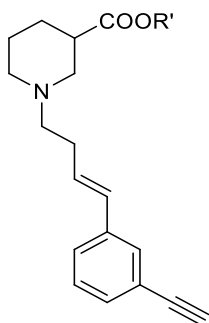
R' = H *rac*-**163** 80/296

R' = Et *rac*-**58** 30/187



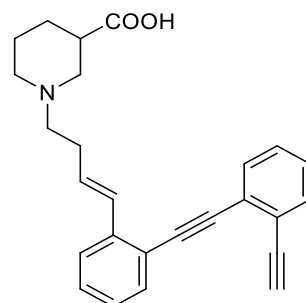
R' = H *rac*-**164** 81/297

R' = Et *rac*-**69** 36/192

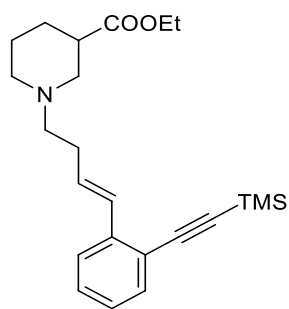


R' = H *rac*-**165** 81/297

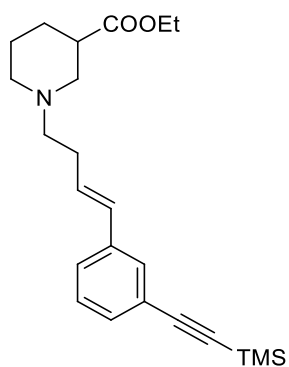
R' = Et *rac*-**70** 36/193



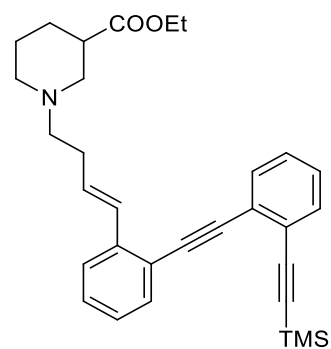
rac-**166** 81/298



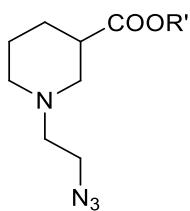
rac-**65** 35/190



rac-**68** 36/191

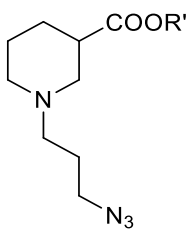


rac-**71** 37/190



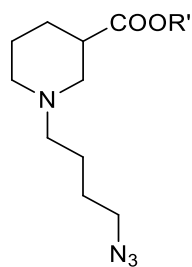
R' = H: *rac*-**167** 33/299

R' = Et: *rac*-**80** 38/196



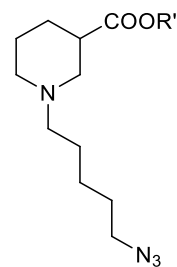
R' = H: *rac*-**168** 82/299

R' = Et: *rac*-**81** 38/197



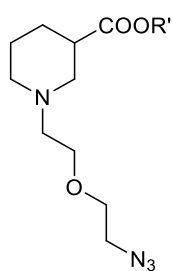
R' = H: *rac*-**169** 82/300

R' = Et: *rac*-**82** 38/197



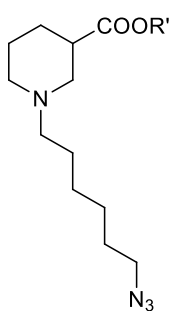
R' = H: *rac*-**170** 82/300

R' = Et: *rac*-**83** 38/198



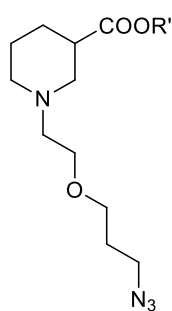
R' = H: *rac*-**171** 82/301

R' = Et: *rac*-**84** 38/199



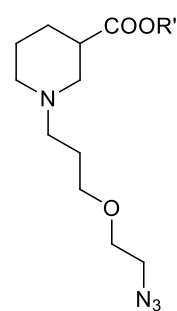
R' = H: *rac*-**172** 82/301

R' = Et: *rac*-**85** 38/199



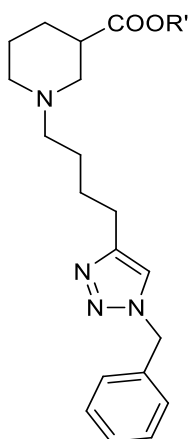
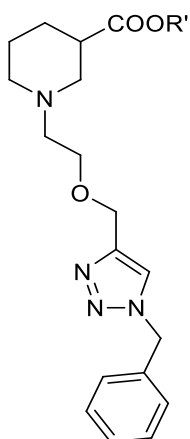
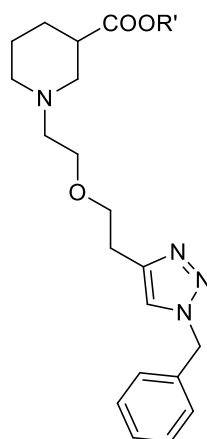
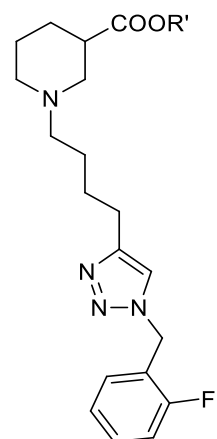
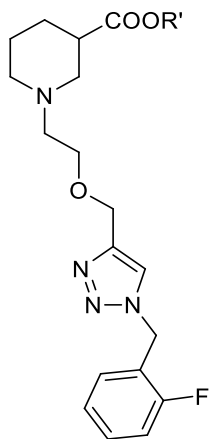
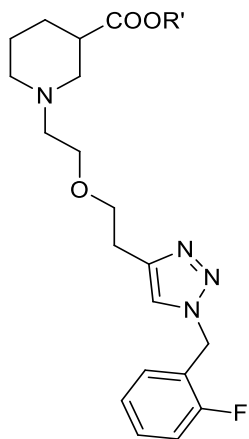
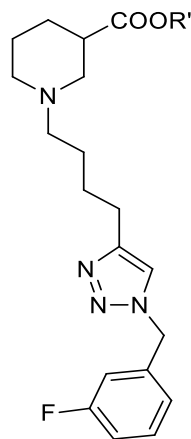
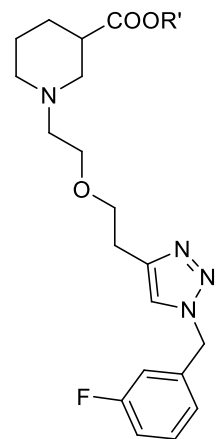
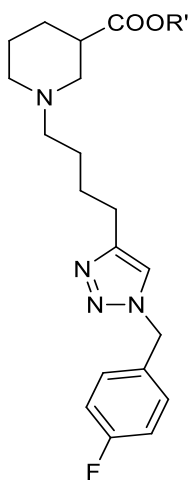
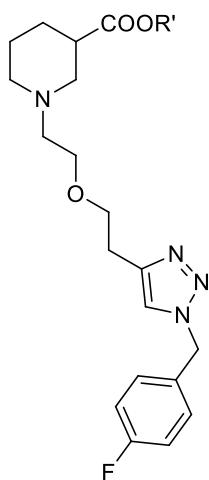
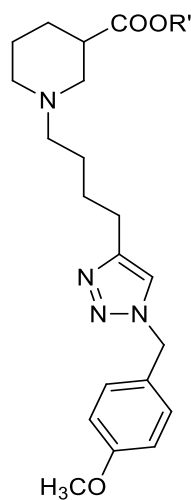
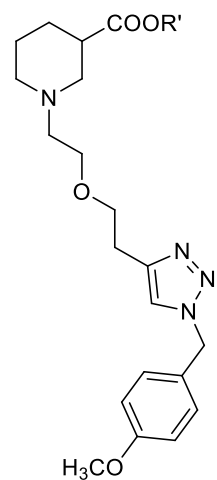
R' = H: *rac*-**173** 82/302

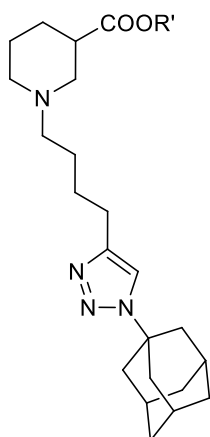
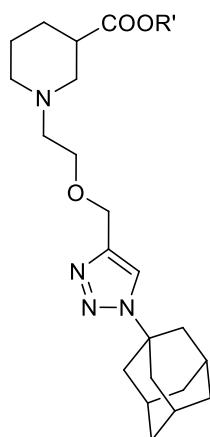
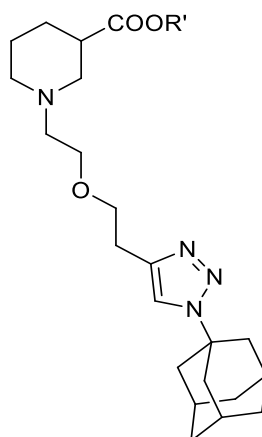
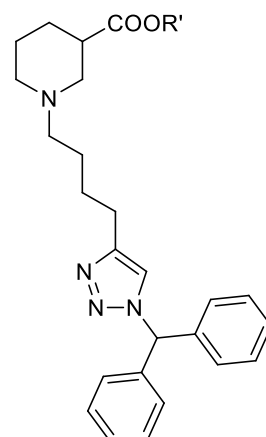
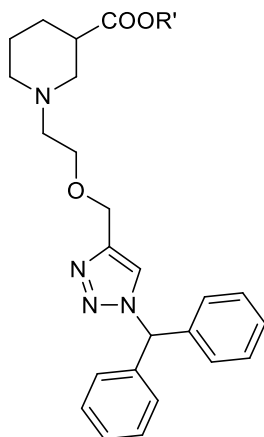
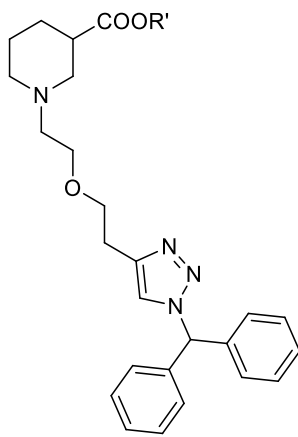
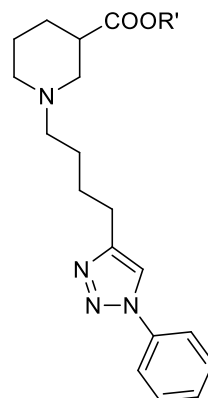
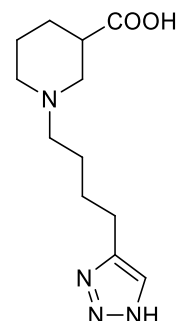
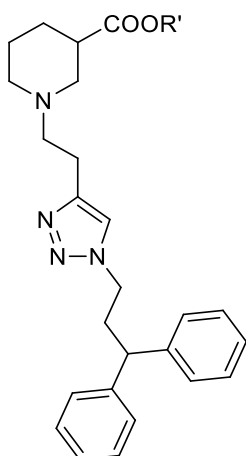
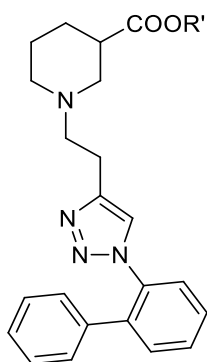
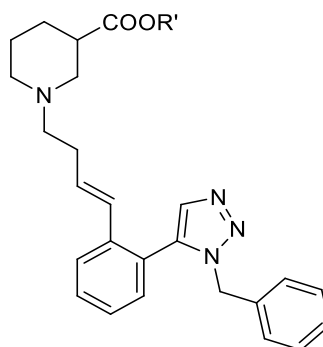
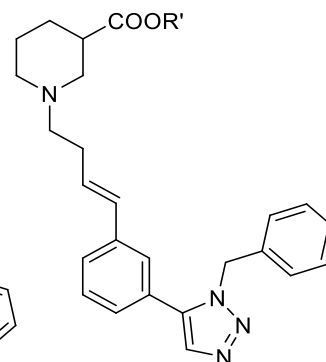
R' = Et: *rac*-**86** 38/200

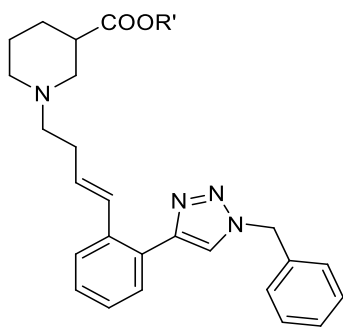
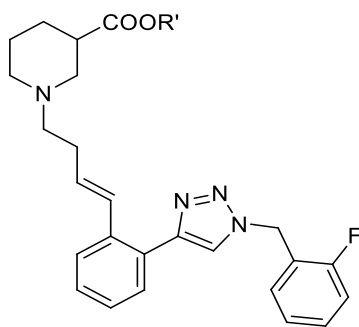
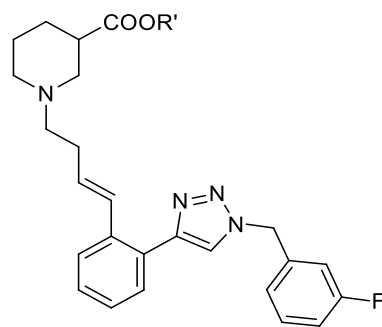
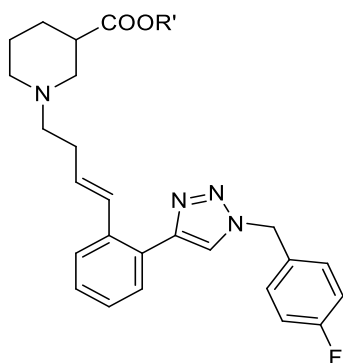
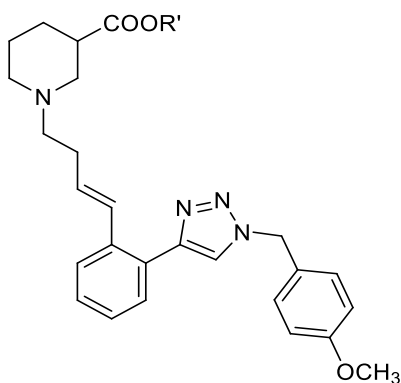
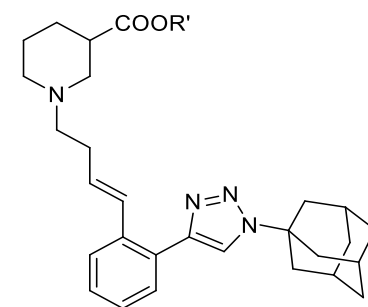
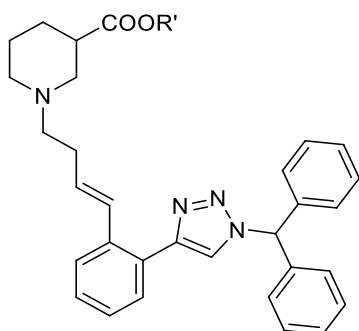
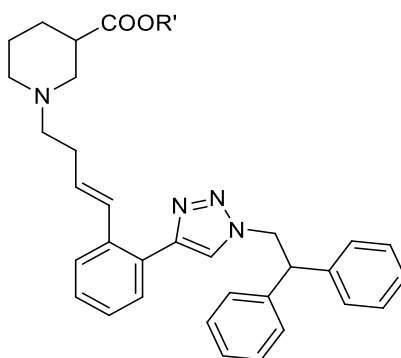
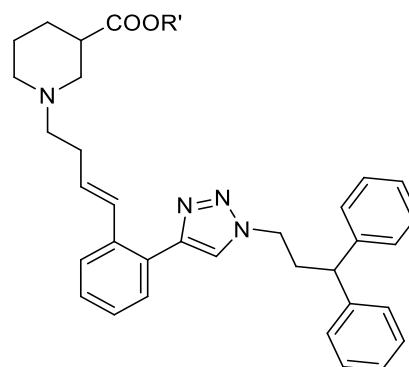
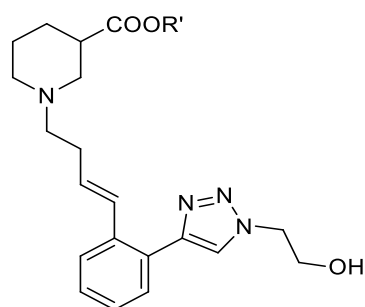
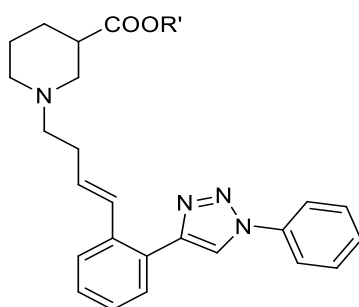
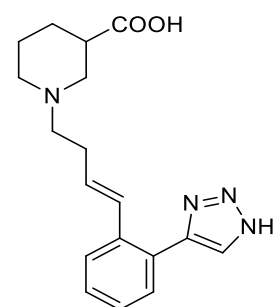


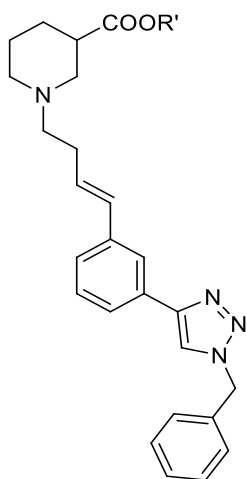
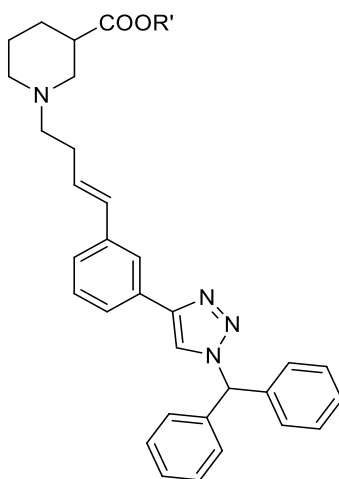
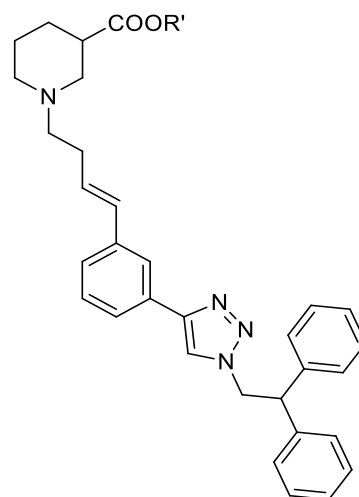
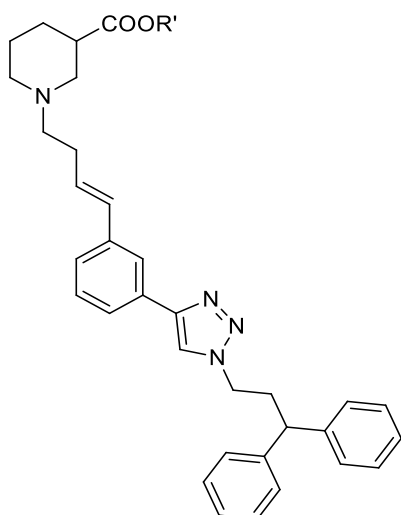
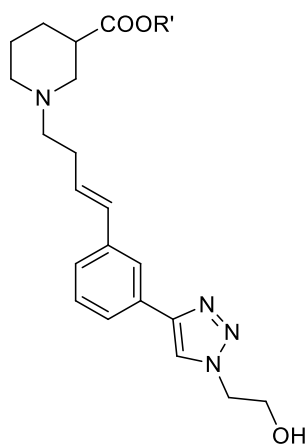
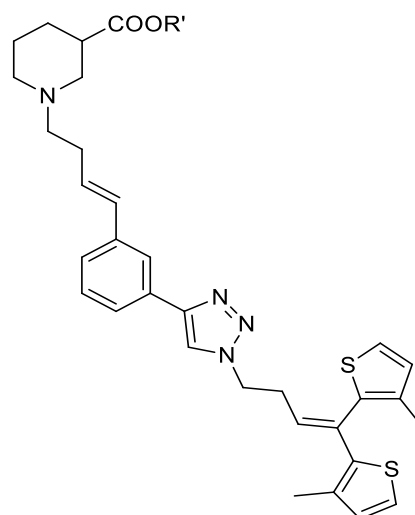
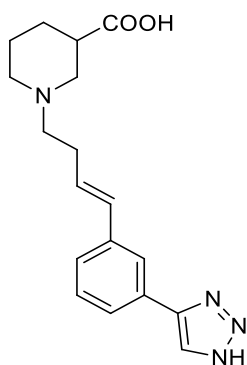
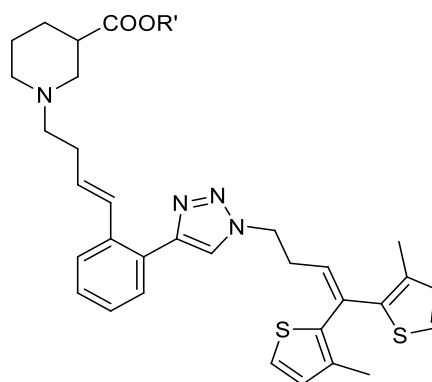
R' = H: *rac*-**174** 82/303

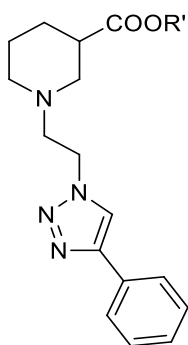
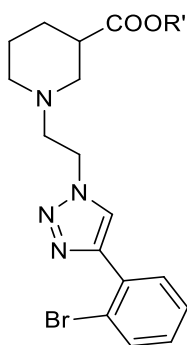
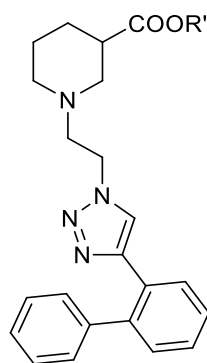
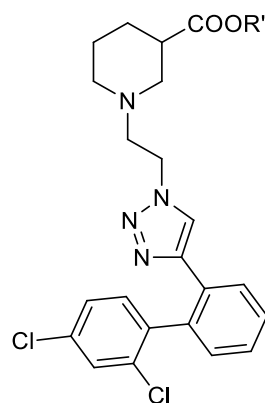
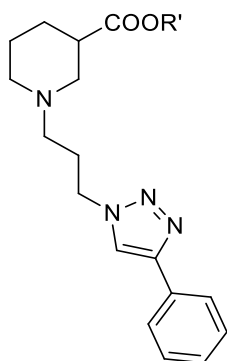
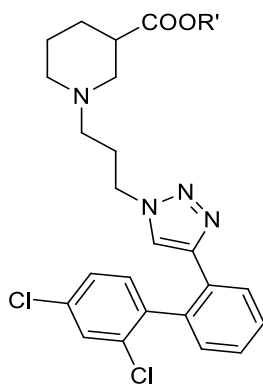
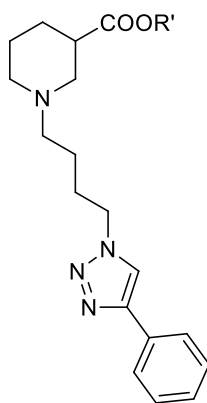
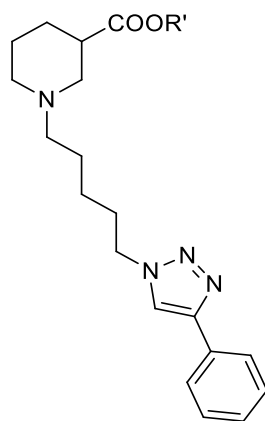
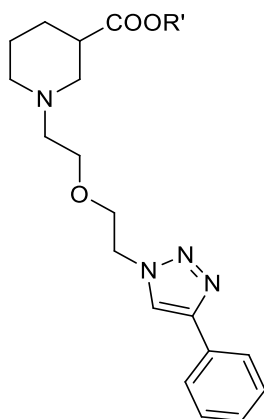
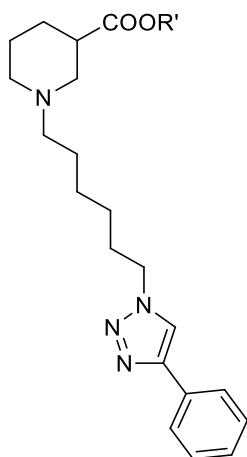
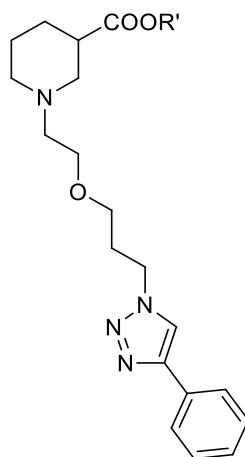
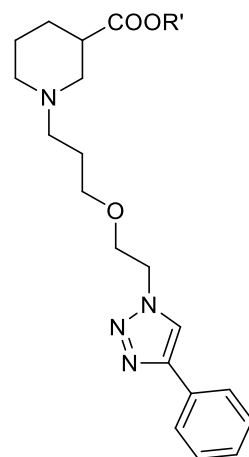
R' = Et: *rac*-**87** 38/201

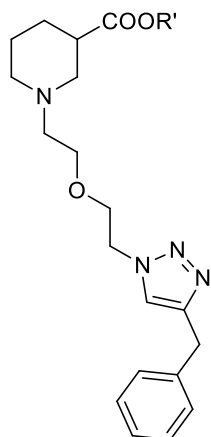
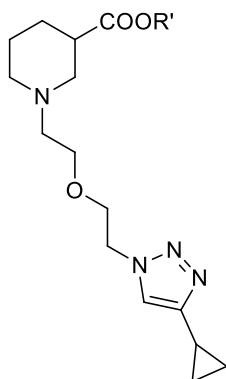
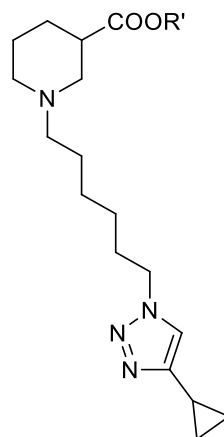
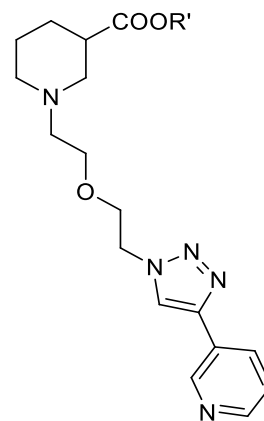
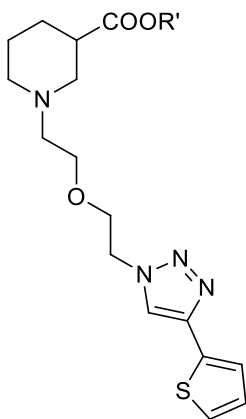
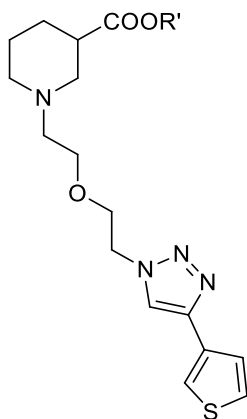
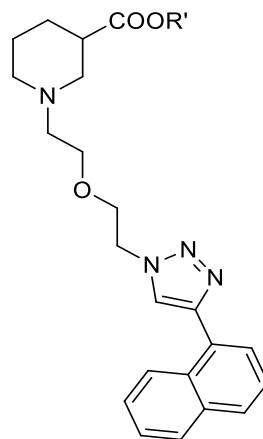
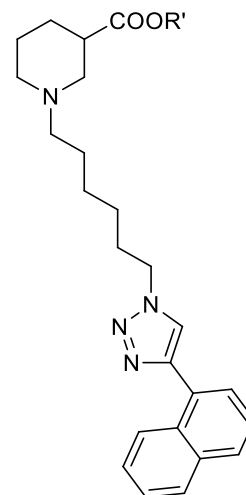
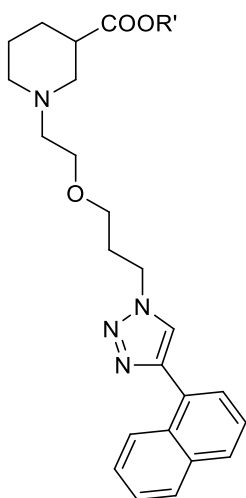
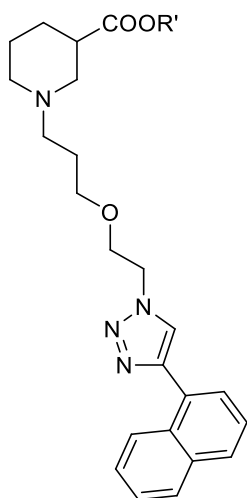
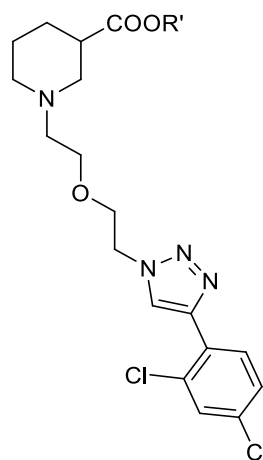
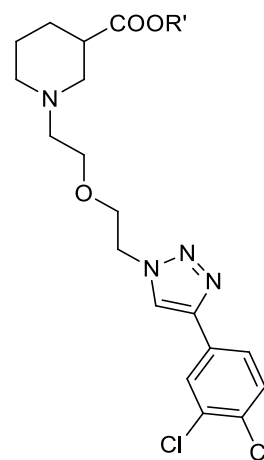
R' = H *rac*-**175a** 84/303R' = Et *rac*-**121a** 54/205R' = H *rac*-**176a** 84/304R' = Et *rac*-**122a** 54/205R' = H *rac*-**177a** 84/305R' = Et *rac*-**123a** 54/206R' = H *rac*-**175b** 84/305R' = Et *rac*-**121b** 54/207R' = H *rac*-**176b** 84/306R' = Et *rac*-**122b** 54/208R' = H *rac*-**177b** 84/307R' = Et *rac*-**123b** 54/209R' = H *rac*-**175c** 84/308R' = Et *rac*-**121c** 54/210R' = H *rac*-**177c** 84/309R' = Et *rac*-**123c** 54/211R' = H *rac*-**175d** 84/310R' = Et *rac*-**121d** 54/212R' = H *rac*-**177d** 84/310R' = Et *rac*-**123d** 54/213R' = H *rac*-**175e** 84/311R' = Et *rac*-**121e** 54/214R' = H *rac*-**177e** 84/312R' = Et *rac*-**123e** 54/215

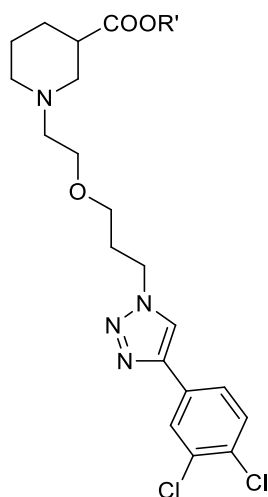
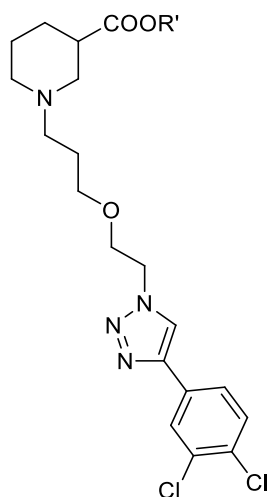
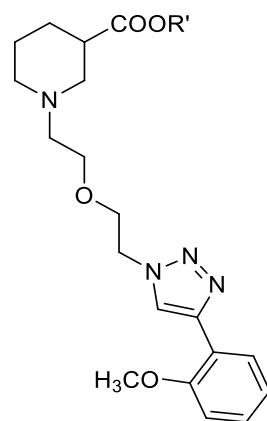
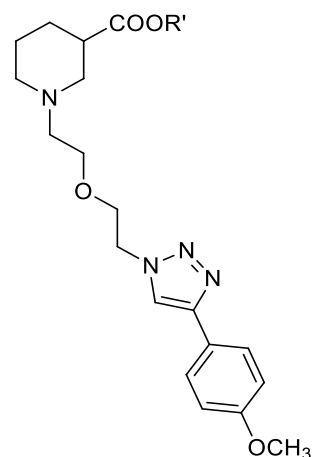
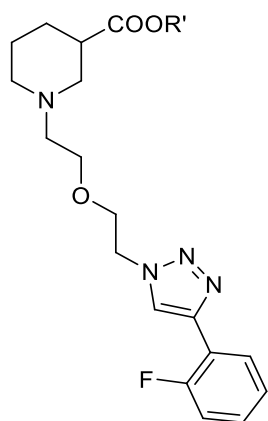
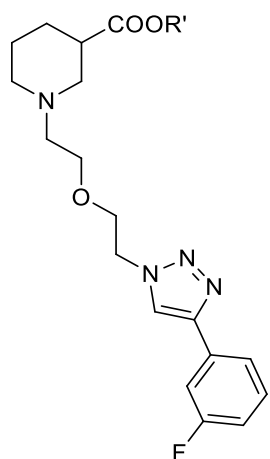
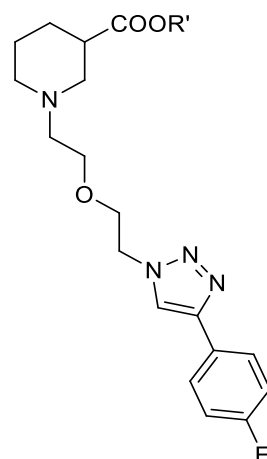
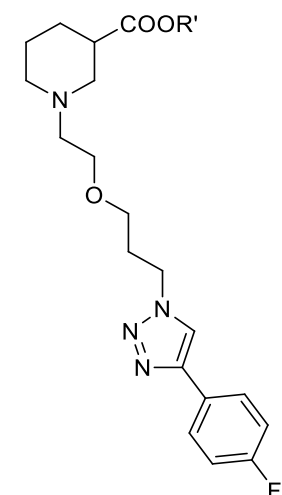
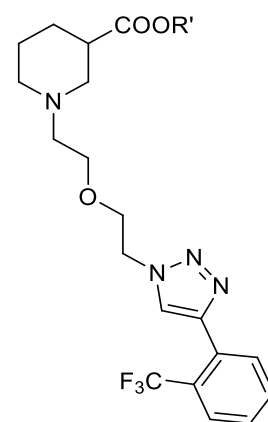
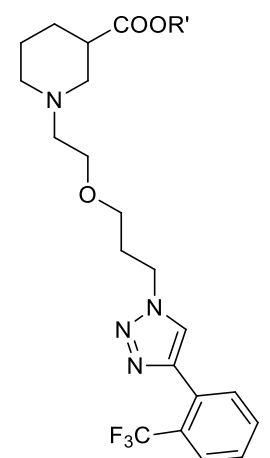
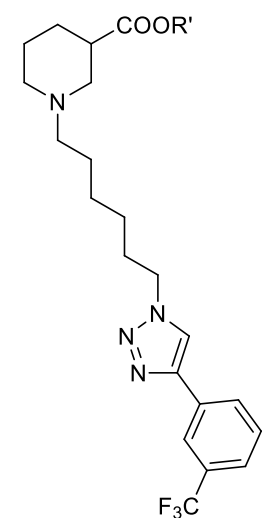
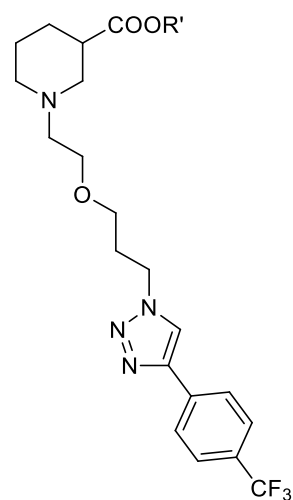
R' = H *rac*-**175f** 84/313R' = Et *rac*-**121f** 54/215R' = H *rac*-**176f** 84/313R' = Et *rac*-**122f** 54/216R' = H *rac*-**177f** 84/314R' = Et *rac*-**123f** 54/217R' = H *rac*-**175g** 84/315R' = Et *rac*-**121g** 54/218R' = H *rac*-**176g** 84/315R' = Et *rac*-**122g** 54/218R' = H *rac*-**177g** 84/316R' = Et *rac*-**123g** 54/219R' = H *rac*-**175m** 84/317R' = Et *rac*-**121m** 54/220R' = H *rac*-**175n** 95/317R' = H *rac*-**178i** 86/318R' = Et *rac*-**127i** 57/239R' = H *rac*-**178l** 86/319R' = Et *rac*-**127l** 57/239R' = H *rac*-**181a** 89/336R' = Et *rac*-**143a** 69/269R' = H *rac*-**182a** 89/337R' = Et *rac*-**144a** 69/270

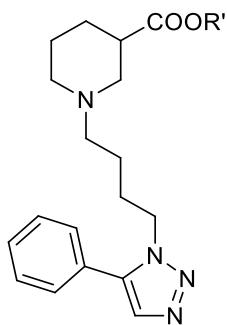
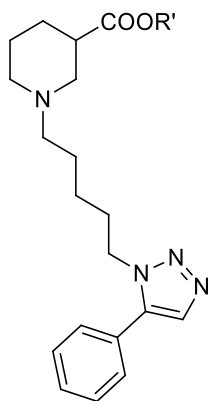
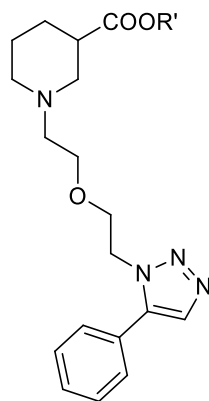
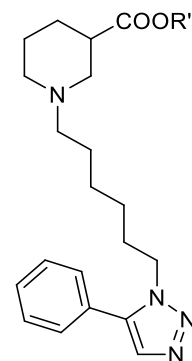
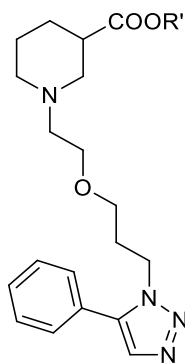
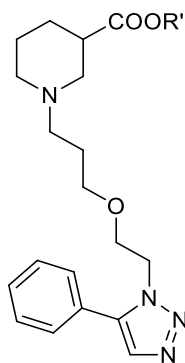
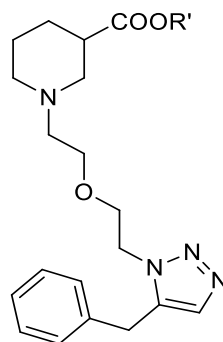
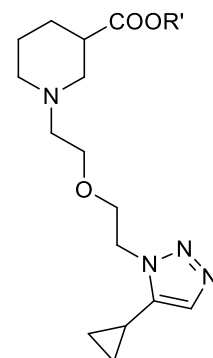
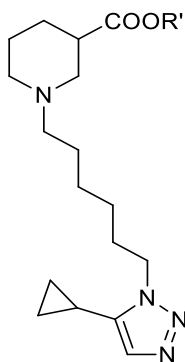
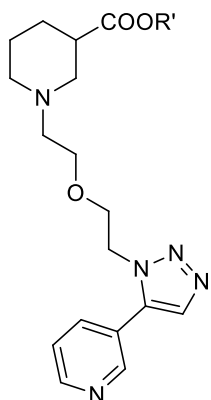
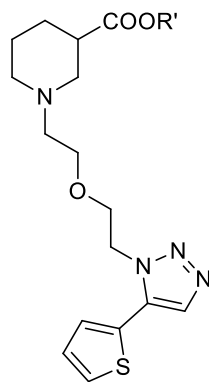
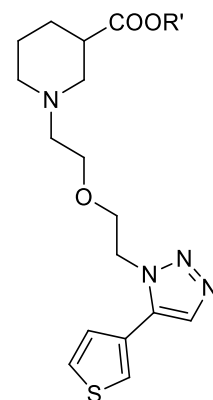
R' = H *rac*-**179a** 88/319R' = Et *rac*-**124a** 56/221R' = H *rac*-**179b** 88/321R' = Et: *rac*-**124b** 56/223R' = H *rac*-**179c** 88/322R' = Et *rac*-**124c** 56/224R' = H *rac*-**179d** 88/323R' = Et *rac*-**124d** 56/225R' = H *rac*-**179e** 88/324R' = Et *rac*-**124e** 56/226R' = H *rac*-**179f** 88/324R' = Et *rac*-**124f** 56/227R' = H *rac*-**179g** 88/325R' = Et *rac*-**124g** 56/228R' = H *rac*-**179h** 88/327R' = Et *rac*-**124h** 56/230R' = H *rac*-**179i** 88/328R' = Et *rac*-**124i** 56/232R' = H *rac*-**179j** 88/330R' = Et *rac*-**124j** 56/234R' = H *rac*-**179m** 88/334R' = Et *rac*-**124m** 56/238R' = H *rac*-**179n** 88/334

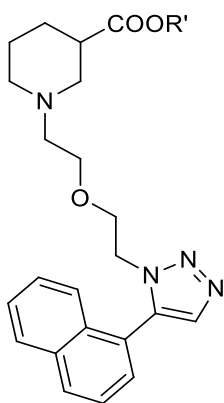
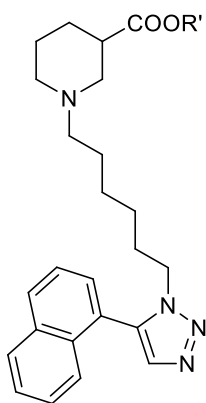
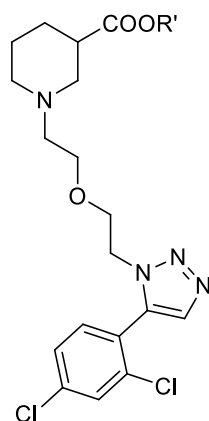
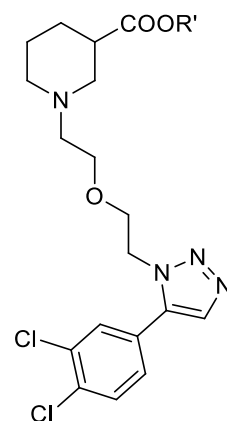
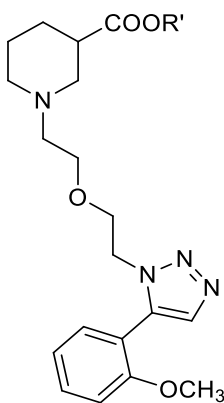
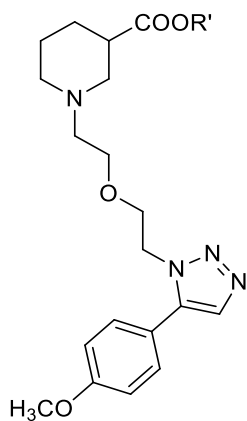
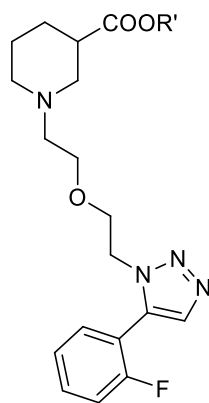
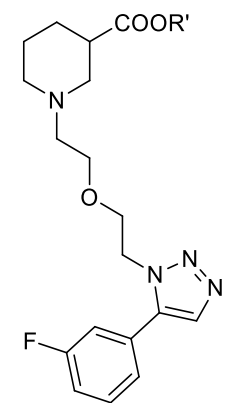
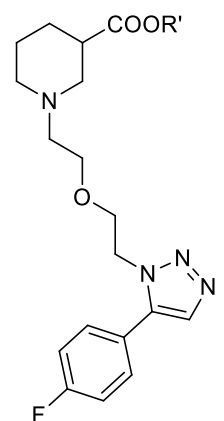
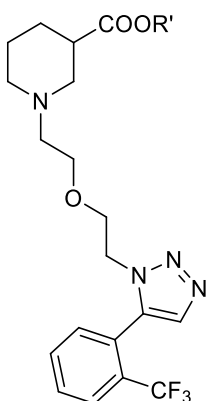
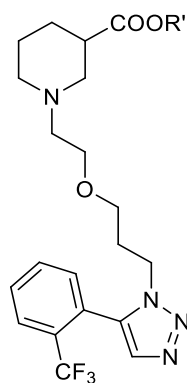
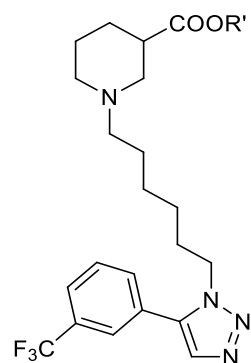
 $R' = \text{H}$ *rac*-**180a** 88/320 $R' = \text{Et}$ *rac*-**125a** 56/222 $R' = \text{H}$ *rac*-**180g** 88/326 $R' = \text{Et}$ *rac*-**125g** 56/229 $R' = \text{H}$ *rac*-**180h** 88/328 $R' = \text{Et}$ *rac*-**125h** 56/231 $R' = \text{H}$ *rac*-**180i** 88/329 $R' = \text{Et}$ *rac*-**125i** 56/233 $R' = \text{H}$ *rac*-**180j** 88/331 $R' = \text{Et}$ *rac*-**125j** 56/235 $R' = \text{H}$ *rac*-**180k** 88/333 $R' = \text{Et}$ *rac*-**125ik** 56/237 $R' = \text{H}$ *rac*-**180n** 88/335 $R' = \text{H}$ *rac*-**179k** 88/332 $R' = \text{Et}$ *rac*-**124k** 56/236

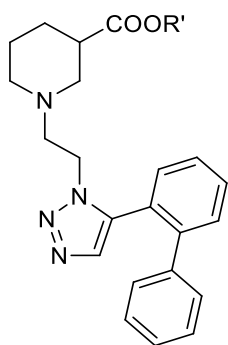
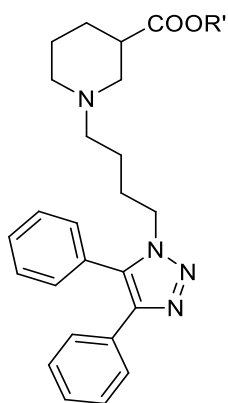
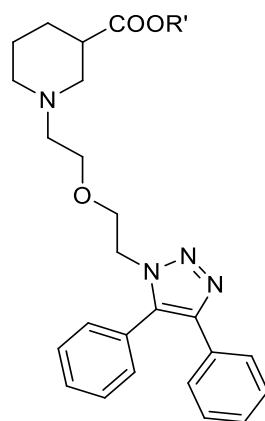
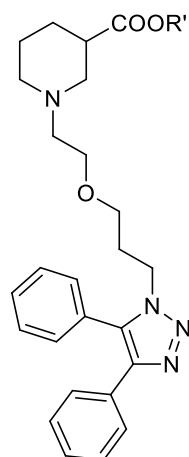
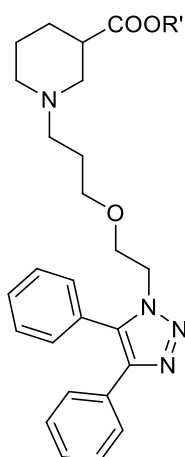
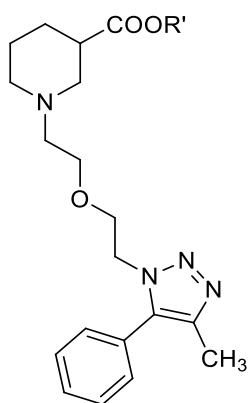
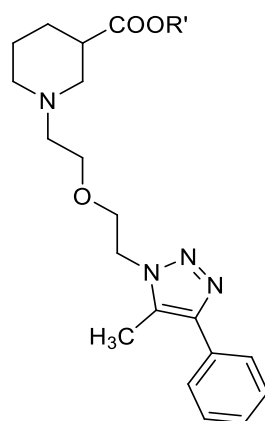
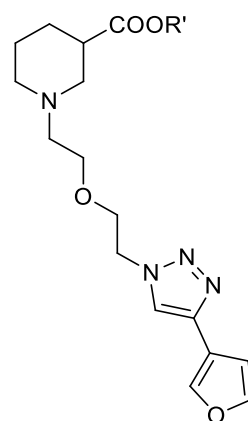
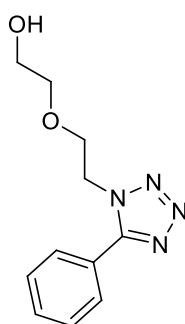
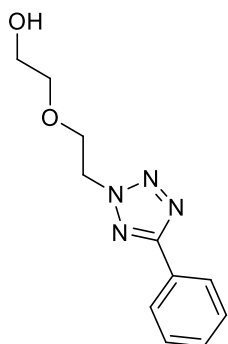
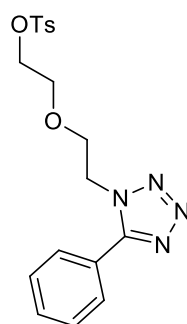
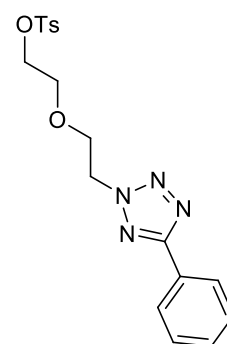
R' = H *rac*-**183a** 90/338R' = Et *rac*-**128a** 58/240R' = H *rac*-**183r** 90/338R' = Et *rac*-**128r** 62/241R' = H *rac*-**183s** 90/339R' = Et *rac*-**128s** 62/241R' = H *rac*-**183t** 90/340R' = Et *rac*-**128t** 62/242R' = H *rac*-**184a** 90/341R' = Et *rac*-**129a** 58/244R' = H *rac*-**184t** 90/341R' = Et *rac*-**129t** 62/243R' = H *rac*-**185a** 90/342R' = Et *rac*-**130a** 58/244R' = H *rac*-**186a** 90/343R' = Et *rac*-**131a** 58/245R' = H *rac*-**187a** 90/343R' = Et *rac*-**132a** 58/246R' = H *rac*-**188a** 90/344R' = Et *rac*-**133a** 58/246R' = H *rac*-**189a** 90/345R' = Et *rac*-**134a** 58/247R' = H *rac*-**190a** 90/346R' = Et *rac*-**135a** 58/248

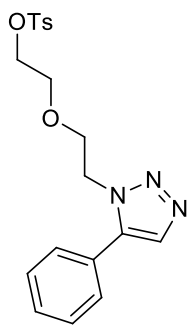
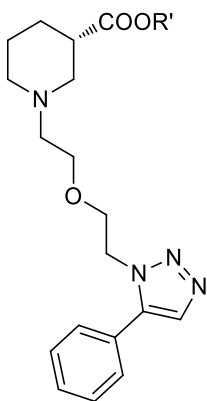
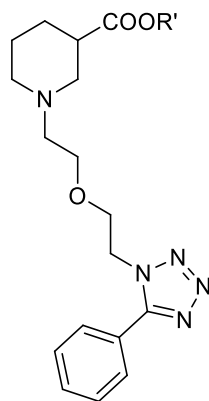
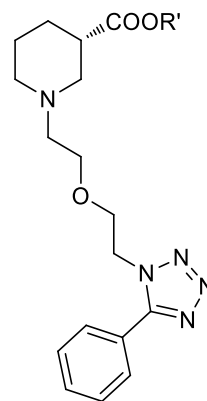
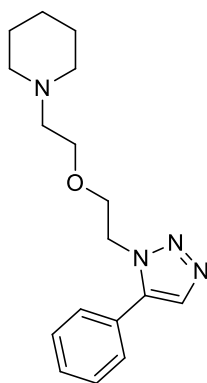
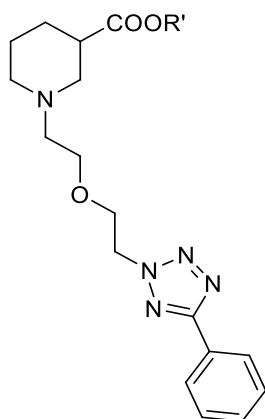
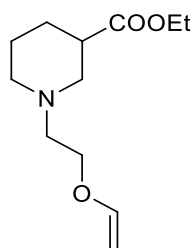
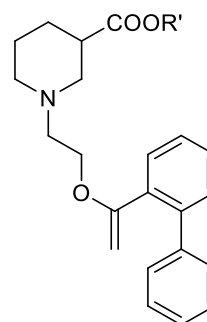
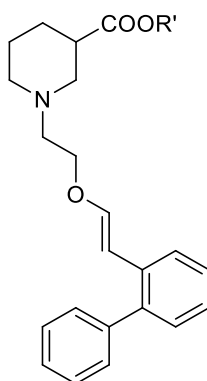
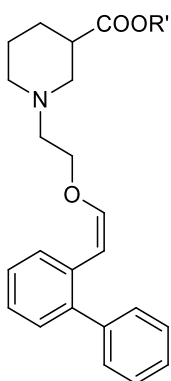
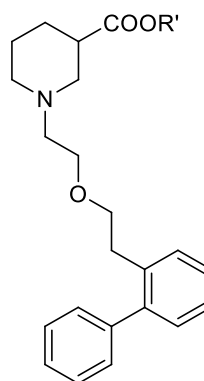
 $R' = \text{H}$ *rac*-**187b** 90/346 $R' = \text{Et}$ *rac*-**132b** 60/249 $R' = \text{H}$ *rac*-**187c** 90/347 $R' = \text{Et}$ *rac*-**132c** 60/249 $R' = \text{H}$ *rac*-**188c** 90/348 $R' = \text{Et}$ *rac*-**133c** 60/250 $R' = \text{H}$ *rac*-**187d** 90/349 $R' = \text{Et}$ *rac*-**132d** 60/251 $R' = \text{H}$ *rac*-**187e** 90/349 $R' = \text{Et}$ *rac*-**132e** 60/252 $R' = \text{H}$ *rac*-**187f** 90/350 $R' = \text{Et}$ *rac*-**132f** 60/252 $R' = \text{H}$ *rac*-**187g** 90/351 $R' = \text{Et}$ *rac*-**132g** 60/253 $R' = \text{H}$ *rac*-**188g** 90/352 $R' = \text{Et}$ *rac*-**133g** 58/254 $R' = \text{H}$ *rac*-**189g** 90/353 $R' = \text{Et}$ *rac*-**134g** 58/255 $R' = \text{H}$ *rac*-**190g** 90/354 $R' = \text{Et}$ *rac*-**135g** 58/256 $R' = \text{H}$ *rac*-**187h** 90/355 $R' = \text{Et}$ *rac*-**132h** 60/257 $R' = \text{H}$ *rac*-**187i** 90/356 $R' = \text{Et}$ *rac*-**132i** 60/258

R' = H *rac*-**189i** 90/357R' = Et *rac*-**134i** 58/259R' = H *rac*-**190i** 90/358R' = Et *rac*-**135i** 58/260R' = H *rac*-**187j** 90/358R' = Et *rac*-**132j** 60/260R' = H *rac*-**187k** 90/359R' = Et *rac*-**132k** 60/261R' = H *rac*-**187l** 90/360R' = Et *rac*-**132l** 60/262R' = H *rac*-**187m** 90/361R' = Et *rac*-**132m** 60/263R' = H *rac*-**187n** 90/362R' = Et *rac*-**132n** 60/264R' = H *rac*-**189n** 90/362R' = Et *rac*-**134n** 58/265R' = H *rac*-**187o** 90/363R' = Et *rac*-**132o** 60/265R' = H *rac*-**189o** 90/364R' = Et *rac*-**134o** 58/266R' = H *rac*-**188p** 90/365R' = Et *rac*-**133p** 58/267R' = H *rac*-**189q** 90/366R' = Et *rac*-**134q** 58/268

 $R' = \text{H}$ *rac*-**191a** 92/367 $R' = \text{Et}$ *rac*-**145a** 70/271 $R' = \text{H}$ *rac*-**192a** 92/368 $R' = \text{Et}$ *rac*-**146a** 70/271 $R' = \text{H}$ *rac*-**193a** 92/369 $R' = \text{Et}$ *rac*-**147a** 70/272 $R' = \text{H}$ *rac*-**194a** 92/369 $R' = \text{Et}$ *rac*-**148a** 70/273 $R' = \text{H}$ *rac*-**195a** 92/370 $R' = \text{Et}$ *rac*-**149a** 70/273 $R' = \text{H}$ *rac*-**196a** 92/371 $R' = \text{Et}$ *rac*-**150a** 70/274 $R' = \text{H}$ *rac*-**193b** 92/372 $R' = \text{Et}$ *rac*-**147b** 71/275 $R' = \text{H}$ *rac*-**193c** 92/372 $R' = \text{Et}$ *rac*-**147c** 71/275 $R' = \text{H}$ *rac*-**194c** 92/373 $R' = \text{Et}$ *rac*-**148c** 71/276 $R' = \text{H}$ *rac*-**193d** 92/374 $R' = \text{Et}$ *rac*-**147d** 71/277 $R' = \text{H}$ *rac*-**193e** 92/375 $R' = \text{Et}$ *rac*-**147e** 71/278 $R' = \text{H}$ *rac*-**193f** 92/375 $R' = \text{Et}$ *rac*-**147f** 71/278

R' = H *rac*-**193g** 92/376R' = Et *rac*-**147g** 71/279R' = H *rac*-**194g** 92/377R' = Et *rac*-**148g** 71/280R' = H *rac*-**193h** 92/378R' = Et *rac*-**147h** 71/281R' = H *rac*-**193i** 92/379R' = Et *rac*-**147i** 71/282R' = H *rac*-**193j** 92/379R' = Et *rac*-**147j** 71/282R' = H *rac*-**193k** 92/380R' = Et *rac*-**147k** 71/283R' = H *rac*-**193l** 92/381R' = Et *rac*-**147l** 71/284R' = H *rac*-**193m** 92/382R' = Et *rac*-**147m** 71/285R' = H *rac*-**193n** 92/382R' = Et *rac*-**147n** 71/286R' = H *rac*-**193o** 92/383R' = Et *rac*-**147o** 71/287R' = H *rac*-**195o** 92/384R' = Et *rac*-**149o** 71/287R' = H *rac*-**194p** 92/385R' = Et *rac*-**148p** 71/288

R' = H *rac*-**197s** 92/385R' = Et *rac*-**151s** 74/289R' = H *rac*-**198** 94/386R' = Et *rac*-**154** 76/290R' = H *rac*-**199** 94/387R' = Et *rac*-**155** 76/291R' = H *rac*-**200** 94/388R' = Et *rac*-**156** 76/292R' = H *rac*-**201** 94/389R' = Et *rac*-**157** 76/293R' = H *rac*-**202** 94/390R' = Et *rac*-**158** 76/293R' = H *rac*-**203** 94/390R' = Et *rac*-**159** 76/294R' = H *rac*-**187u** 60/366R' = Et *rac*-**132u** 74/289**206** 107/391**207** 107/392**208** 107/392**209** 107/393

**210** 108/393R' = H (*S*)-**193a** 109/397R' = Et (*S*)-**147a** 108/395R' = H *rac*-**214** 109/396R' = Et *rac*-**212** 108/394R' = H (*S*)-**214** 109/396R' = Et (*S*)-**212** 108/394**213** 108/395R' = H *rac*-**216** 109/398R' = Et *rac*-**215** 108/397*rac*-**218** 111/398R' = H *rac*-**222** 112/401R' = Et *rac*-**220** 112/399R' = H *rac*-(*E*)-**223**
112/402R' = Et *rac*-(*E*)-**221**
112/400R' = H *rac*-(*Z*)-**223**
112/403R' = Et *rac*-(*Z*)-**221**
112/400R' = H *rac*-**15** 112/405R' = Et *rac*-**224** 112/404

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung
AAC	Azid-Alkin-Cycloaddition
Äquiv.	Äquivalent(e) / <i>equivalent(s) (eq)</i>
c	(molare) Konzentration
calcd	calculated
CI	Chemische Ionisation
CuAAC	Kupfer(I)-katalysierte AAC
δ	Chemische Verschiebung (NMR)
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
EtOAc	Ethylacetat
FCC	<i>Flash Column Chromatography</i>
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAT	GABA-Transportprotein
GP	Allgemeine Arbeitsvorschrift / <i>General Procedure</i>
h	Stunde / <i>hour</i>
H _{ar}	aromatisches Proton
HMBC	<i>Heteronuclear Multible Bond Coherence</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multible Quantum Coherence</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	Hochauflösende MS / <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HUGO	<i>Human Genome Organization</i>
Hz / MHz	Hertz [s^{-1}] / Megahertz [$10^6 \cdot s^{-1}$]

IR	Infrarot(spektroskopie)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IUPHAR	<i>International Union of Basic and Clinical Pharmacology</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
LM	Lösungsmittel
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molarität [mol/L]
M ⁺	Molekülionenpeak
MPLC	<i>Medium Pressure Liquid Chromatography</i>
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse/Ladung
NMR	Kernresonanz(spektroskopie) / <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOE	Kern-Overhauser Effekt / <i>Nuclear Overhauser Effect</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Ph	Phenyl
ppm	Parts per million
PTC	Phasentransfer-Katalyse
<i>Rac</i>	racemisch
RuAAC	Ruthenium(II)-katalysierte AAC
RT	Raumtemperatur / <i>room temperature (rt)</i>
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehungen
Tab	Tabelle
TBAX	Tetrabutylammioniumsalz
THF	Tetrahydrofuran
TBS	Tertbutyldimethylsilyl
TMS	Trimethylsilyl bzw. Tetramethylsilan
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Klebe, G. in *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2009**, S. 9-21.
- [2] Cobb, R. R.; Molony, L. J. in *Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine*, John Wiley & Sons, Ltd, **2007**, S. 43-50.
- [3] Sindelar, M.; Lutz, T. A.; Petrera, M.; Wanner, K. T. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1323-1340.
- [4] Wein, T.; Wanner, K. T. *J. Mol. Model.* **2010**, *16*, 155-161.
- [5] Kragler, A.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2404-2411.
- [6] Zepperitz, C.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 208-217.
- [7] Foster, A. C.; Kemp, J. A. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 7-17.
- [8] McIntire, S. L.; Reimer, R. J.; Schuske, K.; Edwards, R. H.; Jorgensen, E. M. *Nature* **1997**, *389*, 870-876.
- [9] Gaspary, H. L.; Wang, W.; Richerson, G. B. *J. Neurophysiol.* **1998**, *80*, 270-281.
- [10] Beleboni, R.; Carolino, R.; Pizzo, A.; Castellan-Baldan, L.; Coutinho-Netto, J.; dos Santos, W.; Coimbra, N. C. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2004**, *24*, 707-728.
- [11] Hellenbrand, T. R. *Dissertation*, LMU München, July **2015**.
- [12] Bowery, N. G.; Smart, T. G. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *147*, S109-S119.
- [13] Treiman, D. M. *Epilepsia* **2001**, *42*, 8-12.
- [14] Lanctot, K. L.; Herrmann, N.; Mazzotta, P.; Khan, L. R.; Ingber, N. *Can. J. Psychiatry* **2004**, *49*, 439-453.
- [15] Ishiwari, K.; Mingote, S.; Correa, M.; Trevitt, J. T.; Carlson, B. B.; Salamone, J. D. *J. Neurosci. Methods* **2004**, *140*, 39-46.

- [16] Frank, S.; Jankovic, J. *Drugs* **2010**, *70*, 561-571.
- [17] Todorov, A. A.; Kolchev, C. B.; Todorov, A. B. *Clin. J. Pain* **2005**, *21*, 358-361.
- [18] Kalueff, A. V.; Nutt, D. J. *Depression and Anxiety* **2007**, *24*, 495-517.
- [19] Cherlyn, S. Y.; Woon, P. S.; Liu, J. J.; Ong, W. Y.; Tsai, G. C.; Sim, K. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2010**, *34*, 958-977.
- [20] Plante, D. T.; Jensen, J. E.; Schoerning, L.; Winkelman, J. W. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **2012**, *37*, 1548-1557.
- [21] Beubler, E. in *Kompndium der Pharmakologie*, Springer Vienna, **2011**, S. 169-174.
- [22] Schwabe, U. in *Arzneiverordnungs-Report 2012*, Springer Berlin Heidelberg, **2012**, S. 387-402.
- [23] Bialer, M.; Johannessen, S. I.; Kupferberg, H. J.; Levy, R. H.; Loiseau, P.; Perucca, E. *Epilepsy Res.* **1999**, *34*, 1-41.
- [24] DAZ.online *Gabitril in Deutschland außer Handel*, **2011**.
- [25] Hediger, M. A.; Romero, M. F.; Peng, J.-B.; Rolfs, A.; Takanaga, H.; Bruford, E. A. *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.* **2004**, *447*, 465-468.
- [26] <http://www.bioparadigms.org/slc/intro.htm>.
- [27] Bröer, S.; Gether, U. *Br. J. Pharmacol.* **2012**, *167*, 256-278.
- [28] Hahn, M. K.; Blakely, R. D. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, *47*, 401-441.
- [29] Rudnick, G. *J. Membr. Biol.* **2006**, *213*, 101-110.
- [30] Kristensen, A. S.; Andersen, J.; Jørgensen, T. N.; Sørensen, L.; Eriksen, J.; Loland, C. J.; Strømgaard, K.; Gether, U. *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 585-640.

-
- [31] Radian, R.; Kanner, B. I. *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 11859-11865.
- [32] Radian, R.; Bendahan, A.; Kanner, B. I. *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 15437-15441.
- [33] Guastella, J.; Nelson, N.; Nelson, H.; Czyzyk, L.; Keynan, S.; Miedel, M. C.; Davidson, N.; Lester, H. A.; Kanner, B. I. *Science (New York, N.Y.)* **1990**, *249*, 1303-1306.
- [34] Pacholczyk, T.; Blakely, R. D.; Amara, S. G. *Nature* **1991**, *350*, 350-354.
- [35] Kilty, J. E.; Lorang, D.; Amara, S. G. *Science (New York, N.Y.)* **1991**, *254*, 578-579.
- [36] Blakely, R. D.; Berson, H. E.; Freneau, R. T., Jr.; Caron, M. G.; Peek, M. M.; Prince, H. K.; Bradley, C. C. *Nature* **1991**, *354*, 66-70.
- [37] Guastella, J.; Brecha, N.; Weigmann, C.; Lester, H. A.; Davidson, N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, *89*, 7189-7193.
- [38] Chen, J. G.; Liu-Chen, S.; Rudnick, G. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 12675-12681.
- [39] Yamashita, A.; Singh, S. K.; Kawate, T.; Jin, Y.; Gouaux, E. *Nature* **2005**, *437*, 215-223.
- [40] Penmatsa, A.; Gouaux, E. *J. Physiol.* **2014**, *592*, 863-869.
- [41] Jardetzky, O. *Nature* **1966**, *211*, 969-970.
- [42] Shi, L.; Quick, M.; Zhao, Y.; Weinstein, H.; Javitch, J. A. *Mol. Cell* **2008**, *30*, 667-677.
- [43] Singh, S. K.; Yamashita, A.; Gouaux, E. *Nature* **2007**, *448*, 952-956.
- [44] Zhao, Y.; Terry, D. S.; Shi, L.; Quick, M.; Weinstein, H.; Blanchard, S. C.; Javitch, J. A. *Nature* **2011**, *474*, 109-113.
- [45] Quick, M.; Shi, L.; Zehnpfennig, B.; Weinstein, H.; Javitch, J. A. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2012**, *19*, 207-211.
- [46] Singh, S. K.; Piscitelli, C. L.; Yamashita, A.; Gouaux, E. *Science* **2008**, *322*, 1655-1661.

- [47] Penmatsa, A.; Wang, K. H.; Gouaux, E. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2015**, *22*, 506-508.
- [48] Nelson, H.; Mandiyan, S.; Nelson, N. *FEBS Lett.* **1990**, *269*, 181-184.
- [49] Borden, L. A.; Smith, K. E.; Hartig, P. R.; Branchek, T. A.; Weinshank, R. L. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 21098-21104.
- [50] Liu, Q. R.; López-Corcuera, B.; Mandiyan, S.; Nelson, H.; Nelson, N. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 2106-2112.
- [51] Clark, J. A.; Deutch, A. Y.; Gallipoli, P. Z.; Amara, S. G. *Neuron* **1992**, *9*, 337-348.
- [52] Yamauchi, A.; Uchida, S.; Kwon, H. M.; Preston, A. S.; Robey, R. B.; Garcia-Perez, A.; Burg, M. B.; Handler, J. S. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 649-652.
- [53] Borden, L. A.; Smith, K. E.; Gustafson, E. L.; Branchek, T. A.; Weinshank, R. L. *J. Neurochem.* **1995**, *64*, 977-984.
- [54] Rasola, A.; Galletta, L. J.; Barone, V.; Romeo, G.; Bagnasco, S. *FEBS Lett.* **1995**, *373*, 229-233.
- [55] Burnham, C. E.; Buerk, B.; Schmidt, C.; Bucuvalas, J. C. *Biochim. Biophys. Acta* **1996**, *1284*, 4-8.
- [56] Christiansen, B.; Meinild, A. K.; Jensen, A. A.; Brauner-Osborne, H. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 19331-19341.
- [57] Chaudhry, F. A.; Reimer, R. J.; Bellocchio, E. E.; Danbolt, N. C.; Osen, K. K.; Edwards, R. H.; Storm-Mathisen, J. *J. Neurosci.* **1998**, *18*, 9733-9750.
- [58] Lopez-Corcuera, B.; Liu, Q. R.; Mandiyan, S.; Nelson, H.; Nelson, N. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 17491-17493.
- [59] Kempson, S. A.; Zhou, Y.; Danbolt, N. C. *Front. Physiol.* **2014**, *5*, 1-16.
- [60] Takanaga, H.; Ohtsuki, S.; Hosoya, K.; Terasaki, T. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2001**, *21*, 1232-1239.

-
- [61] Borden, L. A. *Neurochem. Int.* **1996**, *29*, 335-356.
- [62] Conti, F.; Minelli, A.; Melone, M. *Brain research reviews* **2004**, *45*, 196-212.
- [63] Zhou, Y.; Holmseth, S.; Guo, C.; Hassel, B.; Höfner, G.; Huitfeldt, H. S.; Wanner, K. T.; Danbolt, N. C. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 35733-35746.
- [64] Palacin, M.; Estevez, R.; Bertran, J.; Zorzano, A. *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 969-1054.
- [65] Iversen, L. L.; Neal, M. J. *J. Neurochem.* **1968**, *15*, 1141-1149.
- [66] Iversen, L. L.; Kelly, J. S. *Biochem. Pharmacol.* **1975**, *24*, 933-938.
- [67] Schousboe, A.; Thorbek, P.; Hertz, L.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Neurochem.* **1979**, *33*, 181-189.
- [68] N'Goka, V.; Schlewer, G.; Linget, J. M.; Chambon, J. P.; Wermuth, C. G. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2547-2557.
- [69] Krogsgaard-Larsen, P.; Johnston, G. A. *J. Neurochem.* **1975**, *25*, 797-802.
- [70] Hog, S.; Greenwood, J. R.; Madsen, K. B.; Larsson, O. M.; Frolund, B.; Schousboe, A.; Krogsgaard-Larsen, P.; Clausen, R. P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1861-1882.
- [71] Andersen, K. E.; Braestrup, C.; Groenwald, F. C.; Joergensen, A. S.; Nielsen, E. B.; Sonnewald, U.; Soerensen, P. O.; Suzdak, P. D.; Knutsen, L. J. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1716-1725.
- [72] Andersen, K. E.; Begtrup, M.; Chorghade, M. S.; Lee, E. C.; Lau, J.; Lundt, B. F.; Petersen, H.; Sørensen, P. O.; Thøgersen, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8699-8710.
- [73] Knutsen, L. J. S.; Andersen, K. E.; Lau, J.; Lundt, B. F.; Henry, R. F.; Morton, H. E.; Nærum, L.; Petersen, H.; Stephensen, H.; Suzdak, P. D.; Swedberg, M. D. B.; Thomsen, C.; Sørensen, P. O. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3447-3462.
- [74] Andersen, K. E.; Sørensen, J. L.; Huusfeldt, P. O.; Knutsen, L. J. S.; Lau, J.; Lundt, B. F.; Petersen, H.; Suzdak, P. D.; Swedberg, M. D. B. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4281-4291.

- [75] Andersen, K. E.; Sørensen, J. L.; Lau, J.; Lundt, B. F.; Petersen, H.; Huusfeldt, P. O.; Suzdak, P. D.; Swedberg, M. D. B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2152-2163.
- [76] Andersen, K. E.; Lau, J.; Lundt, B. F.; Petersen, H.; Huusfeldt, P. O.; Suzdak, P. D.; Swedberg, M. D. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2773-2785.
- [77] Petrera, M.; Wein, T.; Allmendinger, L.; Sindelar, M.; Pabel, J.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 519-538.
- [78] Braestrup, C.; Nielsen, E. B.; Sonnewald, U.; Knutsen, L. J.; Andersen, K. E.; Jansen, J. A.; Frederiksen, K.; Andersen, P. H.; Mortensen, A.; Suzdak, P. D. *J. Neurochem.* **1990**, *54*, 639-647.
- [79] Kobayashi, T.; Suemasa, A.; Igawa, A.; Ide, S.; Fukuda, H.; Abe, H.; Arisawa, M.; Minami, M.; Shuto, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 889-893.
- [80] Al-Khawaja, A.; Petersen, J. G.; Damgaard, M.; Jensen, M. H.; Vogensen, S. B.; Lie, M. E.; Kragholm, B.; Brauner-Osborne, H.; Clausen, R. P.; Frolund, B.; Wellendorph, P. *Neurochem. Res.* **2015**, *6*, 1591-1599.
- [81] Clausen, R. P.; Moltzen, E. K.; Perregaard, J.; Lenz, S. M.; Sanchez, C.; Falch, E.; Frolund, B.; Bolvig, T.; Sarup, A.; Larsson, O. M.; Schousboe, A.; Krosgaard-Larsen, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 895-908.
- [82] Kragholm, B.; Kvist, T.; Madsen, K. K.; Jørgensen, L.; Vogensen, S. B.; Schousboe, A.; Clausen, R. P.; Jensen, A. A.; Bräuner-Osborne, H. *Biochem. Pharmacol.* **2013**, *86*, 521-528.
- [83] Thomsen, C.; Sørensen, P. O.; Egebjerg, J. *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *120*, 983-985.
- [84] Falch, E.; Perregaard, J.; Frølund, B.; Søkilde, B.; Buur, A.; Hansen, L. M.; Frydenvang, K.; Brehm, L.; Bolvig, T.; Larsson, O. M.; Sanchez, C.; White, H. S.; Schousboe, A.; Krosgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5402-5414.
- [85] White, H. S.; Watson, W. P.; Hansen, S. L.; Slough, S.; Perregaard, J.; Sarup, A.; Bolvig, T.; Petersen, G.; Larsson, O. M.; Clausen, R. P.; Frolund, B.; Falch, E.; Krosgaard-Larsen, P.; Schousboe, A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *312*, 866-874.

- [86] Kragler, A.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *519*, 43-47.
- [87] Damgaard, M.; Al-Khawaja, A.; Vogensen, S. B.; Jurik, A.; Sijm, M.; Lie, M. E.; Baek, M. I.; Rosenthal, E.; Jensen, A. A.; Ecker, G. F.; Frolund, B.; Wellendorph, P.; Clausen, R. P. *ACS Chem. Neurosci.* **2015**.
- [88] Dhar, T. G. M.; Borden, L. A.; Tyagarajan, S.; Smith, K. E.; Branchek, T. A.; Weinshank, R. L.; Gluchowski, C. J. *Med. Chem.* **1994**, *37*, 2334-2342.
- [89] Steffan, T.; Renukappa-Gutke, T.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1284-1306.
- [90] Pabel, J.; Faust, M.; Prehn, C.; Wörlein, B.; Allmendinger, L.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1245-1255.
- [91] Zhao, X.; Pabel, J.; Höfner, G. C.; Wanner, K. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 470-484.
- [92] Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94-95.
- [93] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
- [94] Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
- [95] Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923-8930.
- [96] Bourne, Y.; Kolb, H. C.; Radic, Z.; Sharpless, K. B.; Taylor, P.; Marchot, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2004**, *101*, 1449-1454.
- [97] Holub, J. M.; Kirshenbaum, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1325-1337.
- [98] Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696-2718.
- [99] Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278-308.

- [100] Röper, S.; Kolb, H. C. in *Fragment-based Approaches in Drug Discovery*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2006**, S. 311-339.
- [101] Schaffert, E. S. *Dissertation*, LMU München, Oktober **2011**.
- [102] Ishida, T.; Kikuchi, S.; Tsubo, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 848-851.
- [103] van Meurs, P. J.; Janssen, R. A. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5712-5719.
- [104] Mayer, T.; Maier, M. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4711-4720.
- [105] Guedin-Voung, D.; Nakatani, Y. *B. Soc. Chim. F.* **1986**, 245-252.
- [106] Leese, C. L.; Raphael, R. A. *J. Chem. Soc.* **1950**, 2725-2730.
- [107] Louise-Leriché, L.; Păunescu, E.; Saint-André, G.; Baati, R.; Romieu, A.; Wagner, A.; Renard, P.-Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3510-3523.
- [108] Burke, S. D.; Woon Jung, K.; Perri, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5841-5844.
- [109] Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399-1403.
- [110] Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 619-620.
- [111] O'Connor, D.; Lauria, A.; Bondi, S. P.; Saba, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 129-132.
- [112] Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.
- [113] Grenga, P. N.; Sumbler, B. L.; Beland, F.; Priefer, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6658-6660.
- [114] Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158-163.
- [115] Kranenburg, M.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 155-157.

-
- [116] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [117] Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- [118] Ljungdahl, T.; Bennur, T.; Dallas, A.; Emtenäs, H.; Mårtensson, J. *Organometallics* **2008**, *27*, 2490-2498.
- [119] Cheng, J.; Sun, Y.; Wang, F.; Guo, M.; Xu, J.-H.; Pan, Y.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5428-5432.
- [120] Yao, L.; Smith, B. T.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1720-1722.
- [121] Lowery, C. A.; Park, J.; Kaufmann, G. F.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9200-9201.
- [122] Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4091-4094.
- [123] Li, H.; Zhu, Z.; Fahrenbach, A. C.; Savoie, B. M.; Ke, C.; Barnes, J. C.; Lei, J.; Zhao, Y.-L.; Lilley, L. M.; Marks, T. J.; Ratner, M. A.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 456-467.
- [124] Zhao, Y.; Li, Y.; Li, Y.; Huang, C.; Liu, H.; Lai, S.-W.; Che, C.-M.; Zhu, D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3923-3927.
- [125] Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; Long, T.; McGonigal, P. R.; Symes, M. D.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15924-15929.
- [126] Buchanan, G. W.; Gerzain, M.; Bensimon, C.; Ellen, R.; Reynolds, V. M. *J. Mol. Struct.* **1997**, *404*, 307-317.
- [127] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- [128] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- [129] Jackson, T. J.; Herndon, J. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3859-3868.

-
- [130] Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
- [131] Butler, R. N.; Fox, A.; Collier, S.; Burke, L. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2243-2248.
- [132] Stokes, B. J.; Jovanović, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D.; Driver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3225-3228.
- [133] Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-598.
- [134] Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507.
- [135] Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315.
- [136] Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046-15047.
- [137] Turner, R. B.; Jarrett, A. D.; Goebel, P.; Mallon, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 790-792.
- [138] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.
- [139] Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
- [140] Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680-8683.
- [141] Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 51-68.
- [142] Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215.
- [143] Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
- [144] Jewett, J. C.; Bertozzi, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272-1279.

-
- [145] Kuijpers, B. H. M.; Dijkmans, G. C. T.; Groothuys, S.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blaauw, R. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Synlett* **2005**, 2005, 3059-3062.
- [146] Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8018-8021.
- [147] Zhu, W.; Ma, D. *Chem. Commun.* **2004**, 888-889.
- [148] Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3897-3899.
- [149] Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1382-1392.
- [150] Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5337-5339.
- [151] Abraham, R. J.; Aboitiz, N.; Merrett, J.; Sherborne, B.; Whitcombe, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 2382-2392.
- [152] Lankin, D. C.; Chandrakumar, N. S.; Rao, S. N.; Spangler, D. P.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3356-3357.
- [153] Gregoire, F.; Wei, S. H.; Streed, E. W.; Brameld, K. A.; Fort, D.; Hanely, L. J.; Walls, J. D.; Goddard, W. A.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7537-7543.
- [154] Quandt, G.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3363-3378.
- [155] Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8217-8225.
- [156] Cheng, Y.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108.
- [157] Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- [158] Rondeau-Gagné, S.; Curutchet, C.; Grenier, F.; Scholes, G. D.; Morin, J.-F. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4230-4242.
- [159] Price Jr., D. W.; Dirk, S. M.; Maya, F.; Tour, J. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2497-2518.